TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE TARNIER

Professeur : PAUL BAR.

DE QUELQUES PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DU SÉRUM CHEZ LA FEMME ENCEINTE

LEUR APPLICATION AU DIAGNOSTIC DE LA GROSSESSE

PAR

GASTON ECALLE

Ancien interne des Hôpitaux de Paris,
Médecin aide-major de 2e classe,
Décoré de la Croix de Guerre.

Avec figures dans le texte.

PARIS
OCTAVE DOIN ET FILS, ÉDITEURS
8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1917

LAW LIBRARY

A MON PÈRE

51514

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur BAR

Professeur de clinique obstétricale à la Faculté
de médecine de Paris,
Membre de l'Académie de médecine,
Officier de la Légion d'honneur.

Hommage respectueux de ma très profonde reconnaissance pour sa bienveillante sollicitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat.

M. le Professeur agrégé RICARD. Saint-Antoine (1908-1909).

Internat provisoire.

M. le Docteur PAPILLON.
M. le Docteur GUINON. } Bretonneau (1909-1910).
M. le Docteur BOULLOCHE.

Internat.

M. le Professeur POZZI.
M. le Professeur agrégé PROUST. } Broca (1910-1911).
M. le Docteur DUFOUR. Maternité (1911-1912).
M. le Professeur agrégé DÉMELIN. Saint-Louis (1911-1912).
M. le Professeur agrégé BONNAIRE. Maternité (1912-1913).
M. le Professeur agrégé J.-L. FAURE. Cochin (1913-1914).

A MES AUTRES MAITRES

MM. les Professeurs agrégés : BRINDEAU, JEANNIN, LEQUEUX;

MM. les Docteurs : LABEY, CHEVRIER, Chirurgiens des hôpitaux;
FUNCK-BRENTANO, MACÉ, accoucheurs des hôpitaux;
BENDER, DAUNAY, DURANTE, FIESSINGER et MARTIN.

DE QUELQUES

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DU SÉRUM

CHEZ LA FEMME ENCEINTE

INTRODUCTION

De tout temps on a reconnu l'action exercée par le fœtus sur la mère. En dehors des signes physiques dus au développement de l'utérus gravide et à la présence du fœtus in utéro, on a toujours noté nombre de symptômes dits de présomption, qui traduisaient les modifications de certains appareils et de certaines humeurs chez la femme en état de gestation. Les phénomènes dits sympathiques de la grossesse, les répercussions que la maladie ou la mort du fœtus peuvent avoir sur l'organisme maternel prouvaient que l'œuf détermine chez la mère des réactions certaines. Dès qu'il y eut des observateurs, ils les ont reconnus.

Peu à peu, on vit bien que l'on ne pouvait regarder l'œuf nouvellement fécondé comme un élément purement passif vis-à-vis duquel les enveloppes maternelles ne joueraient qu'un rôle de protection. Aujourd'hui on ne peut plus considérer le placenta comme un simple filtre placé entre la circulation maternelle et la circulation fœtale. Il y a dans les échanges fœto-maternels autre chose que des phénomènes osmotiques entre les liquides de deux organismes. Il est, en effet, établi que les éléments cellulaires qui constituent le placenta fœtal exécutent un véritable travail de transformation sur certaines substances contenues dans le sang maternel, de manière à les rendre assimilables par le fœtus. Ces éléments cellulaires rejettent, par contre, dans la circulation maternelle des produits qui résultent des fonctions d'excrétion du fœtus. Les échanges fœto-maternels sont donc extrêmement complexes.

Le placenta fœtal directement au contact du sang maternel

laisse passer dans le plasma de celui-ci, des produits qui n'ont pas perdu leurs caractères spécifiques d'éléments fœtaux. Aucune cellule maternelle interposée entre l'élément fœtal et le plasma de la mère n'est en effet venue remanier la structure de ces produits et leur imprimer les caractères spécifiques des éléments maternels. L'organisme maternel doit donc segmenter, dès leur arrivée dans son milieu sanguin, ces substances qui lui sont encore étrangères pour se les rendre assimilables, et un tel travail ne se fait pas sans que les éléments du plasma subissent eux-mêmes certaines réactions modificatrices.

Il y a plus.

En dehors de ce rôle de sécrétion l'élément placentaire fœtal tend à pénétrer et à envahir l'organisme maternel. Cette pénétration peut se faire à des degrés variables. On a vu des éléments syncytiaux dans les lacs sanguins maternels, dans les couches profondes de la muqueuse utérine, dans les vaisseaux utérins et même emportés à distance dans la circulation générale. Les éléments fœtaux peuvent même englober certaines cellules maternelles. Quand il en est ainsi les éléments fœtaux sont capables d'agir sur les éléments maternels avec lesquels ils sont en contact et de les attaquer au moyen de leurs ferments et de leurs diastases.

Cette action est si nette et si constante que l'on a pu écrire que les éléments fœtaux se trouvaient « en état d'agression permanente » vis-à-vis des éléments maternels.

Nous nous proposons d'étudier dans cette thèse quelques-unes des réactions que cette agression fœtale provoque dans l'organisme maternel et de rapporter les observations que nous avons faites au cours des expériences poursuivies par nous au laboratoire de la Clinique Tarnier.

Notre travail eut dû être publié en automne 1914. La guerre a brusquement interrompu nos recherches au moment où nos expériences poursuivies avec le plus d'activité, allaient nous permettre de préciser les résultats déjà obtenus, de réviser ceux qui nous apparaissaient comme encore contestables.

Nous avons utilisé les courts loisirs que nous avons eus au cours des trente mois que nous avons passés au front pour colliger nos notes et, sur le conseil de notre maître, M. Bar, nous les publions, sans attendre que la fin de la guerre nous permette de continuer ces recherches.

*
* *

Dans un premier chapitre, nous essaierons de résumer les différents processus histologiques qui montrent l'action exercée par les éléments placentaires et tout particulièrement par le syncytium sur l'organisme maternel.

L'action « agressive » du fœtus étant démontrée, nous étudierons quelques-unes des réactions présentées par le sérum de la mère et qui semblent destinées à défendre son organisme contre l'agression fœtale.

Parmi ces réactions, nous étudierons spécialement celles provoquées dans le sérum maternel :

1° Par la présence d'anticorps antiplacentaires ;

2° Par la présence de ferments protéolytiques anti-placentaires ;

3° Par un indice antitryptique du sérum, plus élevé.

Quelques-unes de ces réactions sont données comme spécifiques de la grossesse. Elles apparaissent à quelques auteurs si nettes et si constantes qu'ils ont pu voir en elles la base de méthodes de diagnostic biologique susceptibles d'être utilisées dans les cas de grossesse douteuse. Nous serons ainsi amenés à propos de ces réactions à vérifier la valeur pratique de chacune d'elles comme élément de diagnostic.

Enfin, étant donné le rôle que semblent jouer actuellement les lipoïdes dans tous ces faits d'ordre biologique, nous nous étions proposé de compléter cette étude par celle de la teneur en lipoïdes du sérum de la femme enceinte. Cette partie de notre thèse est restée inachevée.

Par contre, nous avons eu l'occasion d'étudier quelques réactions nouvelles qui semblent résulter de l'augmentation du taux des lipoïdes dans le sérum. (Réaction de précipitation des lipoïdes, réaction dite du venin de cobra.) Nous dirons ce que nous avons observé.

Tels seront les sujets des chapitres de cette thèse.

Aux armées, mai 1917.

CHAPITRE PREMIER

CONSTATATIONS HISTOLOGIQUES PROUVANT L'ACTION EXERCÉE PAR LE SYNCYTIUM SUR L'ORGANISME MATERNEL

De récents travaux publiés sur la structure histologique du placenta permettent de se rendre compte par l'étude des coupes placentaires de l'action exercée par les éléments fœtaux sur l'organisme maternel.

Nous empruntons la plupart des faits que nous résumons ici au mémoire très complet publié dernièrement par de Kervily sur la villosité placentaire dans les *Archives mensuelles d'Obstétrique et de Gynécologie* et résumant toute une série de travaux exécutés au laboratoire de la Clinique Tarnier.

On sait que la villosité placentaire est constituée par un axe de tissu conjonctif revêtu d'un épithélium. Dans cet épithélium on distingue deux couches :

1° Une couche superficielle indivise en forme de plasmode et qui revêt toute la villosité : le *syncytium*. Celui-ci a deux faces : l'une est baignée par le sang maternel des espaces intervilleux, l'autre repose sur les cellules de Langhans au début de la grossesse, et sur l'axe de tissu conjonctif et vasculaire, lorsque les cellules de Langhans deviennent très rares, dans la seconde partie de la grossesse ;

2° Une couche profonde ou couche cellulaire de Langhans.

Le syncytium, seul élément fœtal directement et constamment en contact avec le sang maternel, nous occupera ici. Cet élément est susceptible :

1° Par une prolifération très active, de pénétrer et d'envahir les espaces sanguins maternels ;

2° D'expulser directement dans le sang maternel certains produits qui résultent de ses sécrétions ;

3° D'englober et même d'attaquer au moyen de ses ferments certaines cellules maternelles telles que les globules rouges où les cellules déciduales.

I. La tendance à la prolifération du syncytium est démontrée par quelques uns de ses caractères histologiques. — a) *Par sa forme.* — Le syncytium est de forme extrêmement variable. Tantôt il se présente sous l'aspect d'une nappe protoplasmique très mince, tantôt on le voit former de véritables tuméfactions à la surface des villosités. Pour de Kervily son épaisseur peut varier de 3 à 40 μ. En certains endroits il peut émettre des prolongements cylindriques ou en forme de massue. Le pédicule de ces formations exubérantes peut être large ou très aminci. Sur certaines coupes on peut voir le pédicule qui rattache le renflement en forme de massue à la villosité, devenir très grêle et disparaître, de sorte qu'une masse plus ou moins volumineuse de syncytium se trouve mise en liberté dans les espaces intervilleux où elle continue à vivre et à manifester une grande activité. (de Kervily.)

Or que deviennent les masses syncytiales ainsi isolées ? La plupart restent fixées dans les espaces lacunaires et se greffent soit sur des cellules déciduales qu'elles attaquent, soit sur d'autres éléments provenant ou appartenant aux villosités fœtales. Cependant quelques-unes de ces masses syncytiales peuvent se trouver entraînées dans la circulation maternelle et c'est ainsi que l'on a pu retrouver des placards syncytiaux dans les vaisseaux du muscle utérin (Meyer) et même beaucoup plus loin dans les vaisseaux de la petite circulation maternelle (au niveau de l'artère pulmonaire (Scholten et Veit).

Nous assistons ainsi directement à l'envahissement de l'organisme maternel par des éléments cellulaires vivants ayant une origine fœtale.

Or ces phénomènes ne s'observent pas seulement dans les premiers mois de la grossesse ; on peut les constater dans les derniers. Il n'est pas justifié d'admettre, comme on l'a soutenu, qu'à terme, la couche plasmodiale se réduit toujours à une mince bordure de protoplasme d'épaisseur à peu près constante. Nous soulignons dès maintenant ce fait bien établi par de Kervily. Il nous permet de comprendre que les processus qui déterminent les réactions de défense que nous décrirons plus loin chez

la mère, ne sont pas nécessairement limités aux premiers mois de la gestation.

b) *Par le grand nombre des noyaux que l'on trouve dans le syncytium.* — Cette richesse nucléaire est une preuve de la tendance de cet élément à la prolifération.

Ces noyaux tantôt arrondis et tantôt ovalaires sont petits et très chromatophiles. Il faut noter leur nombre parfois très considérable dans les régions où le syncytium acquiert une grande épaisseur. On peut de même les observer (de Kervily) dans les parties pédiculées, pressés les uns contre les autres et présenter l'aspect de noyaux bourgeonnants. Les figures de division directe décrites dans le syncytium par Frommel, Rossi-Doria, Van Cauwenberghe, Brindeau et Nattan-Larrier, sont souvent extrêmement nombreuses. On les retrouve même plus particulièrement dans les régions où le syncytium pousse ses masses bourgeonnantes, à tel point que ces sortes de proliférations syncytiales sembleraient être le siège de véritables centres germinatifs.

Ces différents caractères montrent bien l'activité cellulaire et la tendance à la prolifération du syncytium que l'on a pu souvent comparer à un tissu néoplasique.

Comme ce dernier il présente une tendance manifeste a envahir l'organisme sur lequel il est greffé.

II. Le syncytium expulse dans le sang maternel certains produits résultant de ses sécrétions. — 1° Quelques-uns des caractères du syncytium montrent d'abord qu'il est un organisme doué d'une grande activité sécrétoire.

Ainsi l'existence d'une bordure en brosse ou des cils que l'on peut voir à la superficie du syncytium, indique un épithélium très actif; il en est de même pour les formations mitochondriales que l'on rencontre dans sa masse protoplasmique.

a) *Les cils* peuvent être assez courts et donner l'aspect d'une bordure en brosse. Ils peuvent être aussi agglomérés et former des faisceaux ; enfin, dans certains cas, ils constituent de véritables prolongements protoplasmiques du syncytium ayant un rôle actif dans les phénomènes d'absorption et de sécrétion.

b) *Les mitochondries.* — On sait que l'on désigne sous ce terme des formations cytoplastiques qui se distinguent du protoplasme, dans lequel elles se trouvent incluses par leur forme, leur réfringence et leur colorabilité. Elles se présentent sous des

formes diverses (chapelets, grains, bâtonnets ou filaments).

Ces formations sont en relation directe avec l'activité cellulaire et les phénomènes d'absorption, d'élaboration et de sécrétion. Suivant Regaud, « les mitochondries choisissent certaines substances que la cellule extrait du sang, les fixent, concentrent

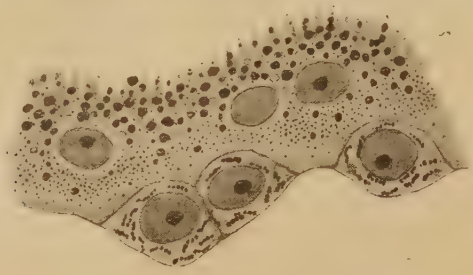

Fig. 1.

(Empruntée au mémoire de de Kervily.)

Mitochondries, grains de sécrétion du syncytium.

Le syncytium contient dans sa zone supérieure un grand nombre de gros grains de sécrétion. On en voit aussi dans les groupes de cils accolés et fusionnés.

Dans la zone supérieure on voit quelques mitochondries fines mais en faible quantité. Elles sont plus abondantes dans la zone moyenne.

On trouve encore dans la zone supérieure des vacuoles dues à la graisse non fixée et dissoute par les réactifs.

les substances fixées, les élaborent et les transforment en produits de sécrétion ».

Or l'étude des mitochondries dans le syncytium montre bien l'activité et le rôle considérable de cet élément dans les échanges fœto-maternels.

Van Cauwenbergue, le premier, signala la présence des mitochondries dans l'épithélium des villosités du placenta humain, mais il ne les trouva qu'au cours de la première moitié de la grossesse; ses descriptions sont assez confuses.

De Kervily a repris cette étude et a décrit des formations mitochondriales très fines et isolées dans les zones moyennes et profondes du syncytium. Elles seraient beaucoup plus abondantes dans la zone superficielle. Enfin il a pu observer, et cela, plus particulièrement dans la zone superficielle, toutes les formes de passage entre la mitochondrie fine et les grains beaucoup plus gros constituant les grains de sécrétion.

2° L'étude d'autres formations syncytiales permet en quelque sorte de saisir sur le fait le passage direct, dans le sang maternel,

de certaines substances contenues dans le syncytium. Tels sont : les grains de sécrétion, les gouttelettes de graisse, les vacuoles, les boules intra-lacunaires.

a *Les grains de sécrétion* qui représentent le produit de l'élaboration des formations mitochondriales ont été observés dans

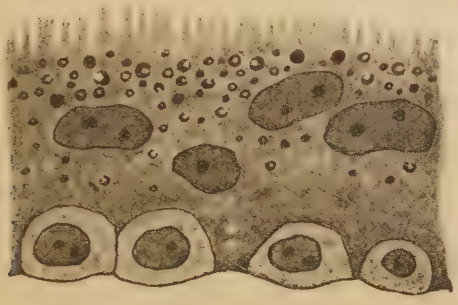

Fig. 2.
(Empruntée au mémoire de de Kervily.)
Dans la zone supérieure du syncytium au-dessous des cils on voit un grand nombre de grains de graisse. Ces grains se trouvent en moins grand nombre dans la zone moyenne.

le syncytium par plusieurs auteurs. Van Cauwenbergue les décrit sous le nom de grains de safraninophiles et les trouve en abondance dans le syncytium, entre les granulations graisseuses de la couche moyenne. Il ne les retrouve pas dans la zone superficielle.

De Kervily insiste sur la variabilité de leurs aspects suivant la région examinée. Ils peuvent manquer par places, se grouper exclusivement autour des noyaux ou occuper une grande partie du protoplasme. On peut les voir en abondance dans la zone superficielle et même dans les grosses boules syncytiales pédiculées. Ils existent à tout âge de la grossesse, mais semblent plus abondants dans les placentas jeunes.

Or, la fréquence avec laquelle on observe des grains de sécrétion mûrs, accumulés au voisinage de la surface libre du syncytium (comme les grains de sécrétion mûrs s'accumulent au pôle apical de la cellule pancréatique, par exemple), montre que ces grains sont destinés à passer dans le sang maternel (de Kervily). Si on ne les voit pas sortir de la masse protoplasmique pour devenir libres dans le sang des espaces intervilleux, c'est qu'ils se liquéfient dans le protoplasme où ils se sont formés, pour en sortir ensuite par dialyse.

b) *Les grains de graisse.* — Pour les classiques, la graisse contenue dans le sang maternel est absorbée à l'état liquide au niveau de la partie superficielle du syncytium, puis se condense peu à peu en traversant cet élément. Elle forme des gouttelettes de plus en plus grosses, à mesure que l'on se rapproche de la base du syncytium.

Mais cette opinion apparaît actuellement discutable. Les graisses maternelles traversent le syncytium en se modifiant, peut-être sous la forme de savon, pour se reconstituer, d'où la

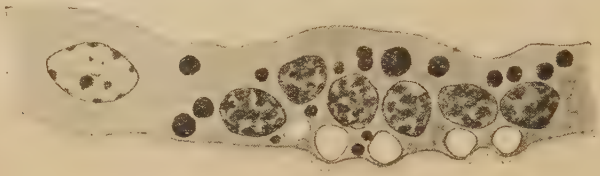

Fig. 3.

(Empruntée au mémoire de de Kervily.)

Vacuoles du syncytium. Grossesse de 8 mois.

A droite plage de syncytium où se trouvent 6 noyaux rapprochés l'un de l'autre et fortement chromatiques.

Là on trouve dans le syncytium des boules de graisse souvent assez volumineuses au-dessus et au-dessous des noyaux.

En cette région, on trouve 4 vacuoles entourées d'une fine membrane et faisant saillie vers la surface du syncytium dont la membrane superficielle est soulevée par chacune de ces vacuoles ; plus à droite une vacuole située plus loin de la surface et ne déprimant pas la membrane superficielle.

A droite se trouve une plage de syncytium sans vacuoles de cette espèce et sans graisse. Là, le noyau est vésiculeux, clair.

différence de composition entre les graisses d'une mère et celles de son fœtus. Pour Hofbauer, les grains de graisse sont plus abondants dans la profondeur du syncytium et au début de la grossesse.

Pour Van Cauwenbergue on peut trouver des gouttelettes de graisse à toutes les profondeurs du syncytium.

Pour de Kervily, l'abondance de ces gouttelettes est très variable, on peut trouver de grosses différences, non seulement entre deux placentas, mais encore entre deux fragments prélevés sur un même placenta. La graisse peut se trouver à toutes les profondeurs du syncytium, sauf dans la bordure ciliée et à l'inverse de l'opinion soutenue par les autres auteurs, de Kervily admet que les gouttelettes de graisse semblent moins abondantes et moins volumineuses dans la zone profonde du syncytium.

Cependant on ne voit pas mieux sur les préparations histolo-

giques la sortie de la graisse hors du syncytium que l'on ne voit son entrée dans le syncytium. On sait cependant que la teneur du placenta en graisse augmente progressivement jusqu'au sixième mois de la grossesse pour diminuer ensuite jusqu'au terme.

Cette graisse doit être utilisée par le fœtus, mais n'a-t-elle que cette utilisation ? Nous dirons dans la dernière partie de cette thèse que certains auteurs (Fellner, Aschoff) considèrent le placenta comme un des centres d'origine de l'hyperlipémie maternelle et admettent un passage possible des graisses placentaires vers la mère.

c) *Les vacuoles.* — On peut voir dans le syncytium un grand nombre de vacuoles de volume variable et disposées par plages. Elles contiennent certains produits élaborés par le syncytium ou qui résultent de ses sécrétions. « Or, le fait que ces vacuoles atteignent leur plus grand volume sous la membrane superficielle, donne à penser qu'elles contiennent des produits qui vont être expulsés par le syncytium dans les lacs sanguins maternels. » Que cette expulsion se produise à la faveur d'une déchirure du pourtour de la vacuole (Van Cauwenbergue) ou par un phénomène de dialyse (de Kervily) peu importe. Ces constatations anatomiques autorisent à croire que l'un des rôles du syncytium est bien de déverser dans le sang maternel, les produits qui se trouvent accumulés dans ces vacuoles.

d) *Les boules intra-lacunaires du placenta.* — Letulle et Nattan-Larrier ont décrit dans les sinus intervilleux du placenta des boules réfringentes, homogènes ou granuleuses et qui se trouvent en abondance dans les larges cavités sanguines maternelles.

Pour Letulle et Nattan-Larrier, ces boules résultent d'une sorte de sécrétion du plasmode, tandis que pour de Kervily elles se forment à l'intérieur des lacs sanguins intervilleux. Ce dernier auteur admet que leur formation se fait aux dépens de certains produits sécrétés sous une autre forme par le syncytium. Il y aurait donc encore là le produit d'une sécrétion syncytiale déversé dans le sang maternel. Enfin, de même que les masses plasmodiales, ces éléments peuvent être entraînés dans la circulation générale, et Letulle et Nattan-Larrier ont pu retrouver ces boules intra-lacunaires assez loin du placenta, dans les vaisseaux utérins.

Sans insister sur la nature même des différents produits (albumines, graisses, hydrates de carbone, etc.), ainsi élaborés par le syncytium, nous pouvons, en nous appuyant sur ces diverses observations histologiques, induire que le syncytium, en dehors de son rôle principal d'absorption et d'assimilation est capable de *rejeter dans l'organisme maternel, dans le sang de la mère, un certain nombre de produits qui résultent de son travail cellulaire.*

III. **Le syncytium est susceptible d'englober et, au moyen de ses ferments, d'attaquer certaines cellules maternelles.** — Il est facile d'observer, en examinant des villosités placentaires d'œuf jeune, l'englobement par le syncytium de quelques éléments figurés maternels (cellules déciduales, globules rouges).

a) *Cellules déciduales.* — On peut voir certaines villosités très allongées venir se mettre en contact avec des cellules déciduales souvent assez éloignées. Celles-ci ont en général subi un début de dégénérescence hydropique et se trouvent rangées en colonnes délimitant des espaces libres. Le syncytium se fixe d'abord sur ces cellules au moyen de ses cils, puis il les englobe en poussant autour d'elles des prolongements de forme variable et que l'on pourrait comparer à des pseudopodes. Cet englobement peut n'avoir lieu que pour une seule cellule déciduale ou s'étendre au contraire à toute une colonne.

Les cellules déciduales englobées sont ensuite attaquées par le syncytium qui les pénètre. Enfin le protoplasme de ces cellules « semble être absolument bu par le syncytium qui y trouve des matériaux nutritifs pour s'accroître ».

Ce mode d'action du syncytium se retrouve non seulement sur la masse syncytiale restée en connexion avec la villosité placentaire, mais aussi sur les fragments syncytiaux détachés qui pénètrent comme des avant-coureurs de l'envahissement, dans les espaces situés entre les colonnes déciduales.

Ainsi le syncytium agit comme un parasite en ce sens qu'il se fixe sur un tissu et l'attaque pour s'en nourrir.

Cependant les cellules maternelles ne sont pas toujours complètement détruites. Leurs noyaux peuvent rester intacts et semblent pour de Kervily, pouvoir reconstituer de nouvelles cellules qui prendraient le type des cellules de Langhans.

b) *Globules rouges.* — Peters, Briquet ont insisté sur la pré-

sence de globules rouges dans des lacunes existant à l'intérieur même de la nappe syncytiale.

De Kervily a montré que les cils du syncytium réunis en faisceaux pouvaient s'accoler au globule rouge maternel et le retenir comme les tentacules d'une actinie. Puis ces faisceaux augmentent de volume par apport de protoplasme syncytial et, en se

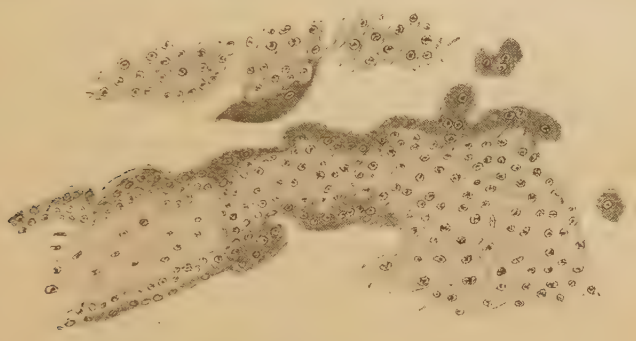

Fig. 4.

(Empruntée au mémoire de de Kervily.)

Englobement de cellules déciduales par le syncytium. Grossesse de 10 jours. Sur la préparation, l'embryon (non représenté ici) se trouve vers la gauche. De la paroi de l'œuf partent des villosités non encore vasculaires, dont l'une est représentée sur cette figure.

La villosité, par son extrémité distale, est arrivée en contact avec un prolongement de tissu décidual, et le syncytium, en s'accroissant, a rampé sur la surface de ce prolongement. Le syncytium envoie des bourgeons cunéiformes qui pénètrent entre les grosses cellules déciduales et il les englobe. Le même phénomène s'observe en haut de la figure où un fragment libre de syncytium s'est fixé à la surface d'un prolongement constitué par des cellules déciduales.

A droite en haut et plus bas se trouvent des masses syncytiales libres (l'une en croissant, l'autre en boule) qui sont des avant-coureurs ayant pénétré dans les espaces (restes des lumières glandulaires dilatées) situés entre les prolongements de tissu décidual.

A droite, en effet, il n'y a pas encore de villosités.

fusionnant avec d'autres, ils entourent et englobent complètement le globule rouge. Les globules rouges englobés sont rapidement fragmentés et dissous. D'autres globules rouges peuvent être fragmentés directement dans les espaces maternels intervilleux et leurs débris englobés secondairement par le syncytium.

c) Enfin ces processus ne se limitent pas uniquement à des éléments simples comme une cellule déciduale ou un globule rouge.

On sait que le syncytium peut agir directement sur les vaisseaux utérins, en détruire ou en ulcérer les parois. C'est à ce

mécanisme que l'on a pu attribuer l'arrivée du sang maternel dans les espaces intervilleux.

De même, cette activité du syncytium peut encore se produire d'une façon plus bruyante, dans les grossesses tubaires par

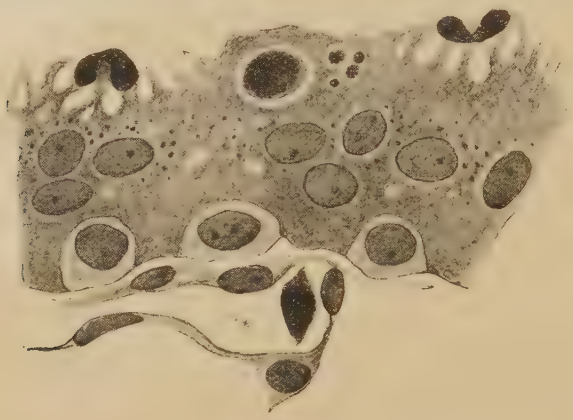

Fig. 5.

(Empruntée au mémoire de de Kervily.)

Englobement des globules rouges par le syncytium. Grossesse de 5 semaines. Le syncytium présente à droite des cils libres latéralement et à leur extrémité distale.

Plus à gauche on voit un globule rouge qui a été englobé par des cils comme un grain de sable par des tentacules d'une actinie. Les cils se sont accolés de façon à former de petits faisceaux constitués de 5 à 10 cils et se sont collés sur le globule rouge ; ceux qui se trouvaient auprès des bords du globule se sont recourbés vers le globule.

A gauche de la figure on trouve un autre globule englué de la même façon. Au-dessous des cils se trouvent de nombreuses vacuoles.

Auprès de la ligne médiane se trouve dans une grosse vacuole un globule rouge entièrement englobé dans le syncytium. Les cils, après l'avoir attiré dans le protoplasme syncytial, se sont accolés par dessus le globule de façon à constituer une masse compacte dont la surface est lisse (non ciliée) et se trouve au même niveau que l'extrémité libre des cils voisins.

Un peu à droite de ce globule englobé se trouvent les grosses granulations qui, selon toute apparence, proviennent d'un autre globule rouge englobé et fragmenté sous l'action du syncytium.

Plus bas, on trouve dans le protoplasme du syncytium des noyaux, des vacuoles et des grains de graisse. Plus bas, 3 cellules de Langhans.

Au-dessous du syncytium, on voit des cellules conjonctives de la villosité et un capillaire contenant un globule rouge nucléé.

exemple, où la paroi de la trompe peut être perforée par les éléments syncytiaux.

On a cherché à expliquer cette action cytolytique du syncytium.

On avait pu croire à une sécrétion toxique de l'œuf, capable de détruire les épithéliums. Mais il semble actuellement qu'il s'agit là

d'une action digestive, diastasique. Müller, Jochmann, Kolaczek, Ascoli, Hofbauer et Gräfenberg ont montré en effet que le placenta renfermait des ferments tryptiques, susceptibles d'attaquer les albumines maternelles.

De même Veit et Schölten, Weidenreich admettent l'existence dans le syncytium d'une hémolysine susceptible d'attaquer les globules rouges maternels.

Nous reviendrons plus loin sur ces faits en étudiant le mécanisme et la pathogénie de diverses réactions présentées par le sérum des femmes enceintes.

Retenons de ce qui précède que le syncytium se comporte « *dans l'organisme maternel, comme un véritable parasite toujours en état d'agression permanente vis-à-vis de l'organisme maternel.* »

Celui-ci devra donc se défendre à la fois, contre les éléments syncytiaux morphologiquement distincts et constitués en grande partie par des albumines fœtales, qui pénètrent dans sa circulation, contre certains produits de sécrétion du syncytium et contre les ferments engendrés par le syncytium et susceptibles de l'attaquer.

Ces réactions de défense pourront être :

1° *Locales.* — Tels sont certains caractères anatomiques que l'on peut retrouver dans les éléments de la caduque et qui montrent déjà une réaction locale très nette des tissus maternels : appel de leucocytes, congestion, transformation des cellules déciduales en éléments lymphoïdes, etc. : nous ne ferons que les signaler.

2° *Générales.* — Elles se révèlent par certaines propriétés nouvelles du sérum sanguin maternel.

L'étude des principales de ces réactions fera l'objet des chapitres suivants.

CHAPITRE II

LES ÉLÉMENTS D'ORIGINE FŒTALE REJETÉS DANS LE SANG MATERNEL SONT INDIFFÉRENTS OU SPÉCIFIQUES. L'ANTIGÈNE SYNCYTIAL

Les éléments qui passent du fœtus ou de ses annexes dans la circulation maternelle répondent à deux types : les uns, indifférents, ne présentent aucun des caractères spécifiques de leur origine fœtale. Ils peuvent être soit assimilés, soit excrétés directement par l'organisme maternel et subissent ainsi la même destinée et le même métabolisme que les corps identiques qui pénètrent dans la circulation de la mère, du fait de la digestion ou des différentes réactions qui résultent des échanges nutritifs.

Les autres, au contraire, corps plus complexes, passent directement du syncytium dans la circulation maternelle en gardant la spécificité qu'ils tiennent de leur origine fœtale. Ils peuvent se comporter comme de véritables éléments étrangers. Les albuminoïdes sont de ces éléments les mieux différenciés.

Mais il y a plus.

Nous avons vu que des éléments fœtaux pouvaient dans certains cas passer directement dans le sang maternel tout en restant morphologiquement intacts.

De nombreux auteurs ont, par exemple, décrit la présence de placards ou de masses syncytiales isolés dans les lacs sanguins maternels de l'utérus. Scholten et Veit ont montré qu'ils pouvaient même être entraînés beaucoup plus loin, et l'un de ces auteurs a retrouvé au niveau de l'artère pulmonaire de la mère des placards syncytiaux détachés du placenta.

Ces éléments, figurés ou non, sont constitués essentiellement par des matières protéiques. Leur passage ne détermine-t-il pas chez la mère des réactions semblables à celles que l'on voit se produire, après l'injection intravasculaire d'une substance pro-

téique différant par sa spécificité de celle que constituent les albumines du sérum ?

On sait que si l'on injecte dans le sang ou sous la peau d'un animal une albumine étrangère, l'organisme répond à l'introduction de cette substance soit par des phénomènes d'*intoxication*, soit par la production d'*anticorps* capables d'attaquer l'albumine injectée.

On sait d'autre part, que la molécule d'albumine ingérée ne peut être assimilée qu'après avoir été segmentée par la cellule du tube digestif. Les produits de cette segmentation servent à la construction d'une nouvelle molécule présentant la spécificité des éléments du sérum sanguin.

Chaque espèce animale présente ainsi une véritable spécificité dans la structure moléculaire de ses albumines. Ainsi, les albumines des individus appartenant à une même espèce présenteraient une spécificité commune dépendant de cette espèce. Mais bien plus : chaque individu imprimerait à ses albumines propres un caractère particulier, une sorte de spécificité individuelle.

A côté de cette spécificité de l'espèce, modifiée dans une certaine mesure par la spécificité de l'individu, il en serait une autre, capable de prédominer sur les précédentes : celle due à l'organe dont provient l'albumine[1].

Ainsi les recherches déjà anciennes de Metchnikoff sur la spermatotoxine et l'antispermatotoxine ont montré que l'organisme pouvait créer des anticorps contre ses propres spermatozoïdes. Ne peut-il en créer également contre l'ovule et par suite contre l'œuf, qui du fait de son origine paternelle est en partie étranger à la mère (Mathes).

Les expériences de Metchnikoff ont été en certains points corroborées par celles de Dungern et Hirschfeld qui ont montré « les réactions allergétiques vis-à-vis du tissu testiculaire d'espèce étrangère, de *même espèce* et de *même individu*, chez des animaux préalablement préparés ou chez des femelles pleines ».

Si on accepte comme fondées les propositions précédentes, il est permis de supposer que les substances protéiques syncytiales qui envahissent l'organisme de la mère, se comporteront comme

1. Voir page 66.

de véritables substances étrangères (de même espèce mais d'un individu différent et d'un organe spécial) et détermineront des réactions semblables à celles que provoqueraient l'injection d'une albumine étrangère. Les éléments protéiques syncytiaux se comporteraient dès lors comme de véritables antigènes.

Les faits appuient-ils cette induction ?

Pour qu'une substance joue le rôle d'antigène, une double condition paraît nécessaire. « Elle doit s'introduire dans les milieux vitaux à l'état de colloïde et ne pas être directement assimilable » (Achard). Par sa composition, par son origine (substance albuminoïde que nous avons vue étrangère à la mère), l'élément syncytial répond à ces deux désiderata.

C'est une albumine, donc un colloïde, et l'on sait que l'albumine formant un corps à molécule très compliquée doit être segmentée en éléments plus simples (albumoses, peptones, acides aminés) pour pouvoir être assimilée.

On peut donc admettre que l'élément syncytial passé dans le sang maternel y présente tous les caractères d'un antigène.

Essayons-donc de déterminer.

Si l'albumine syncytiale est directement toxique pour la mère.

Si l'organisme maternel réagit et se défend contre cette albumine qui se présente comme un antigène, cette réaction maternelle se traduit-elle par la formation d'anticorps ?

Pour aboutir, nous étudierons :

1° *La toxicité de l'albumine syncytiale vis-à-vis de la mère.*

2° *Les diverses réactions qui ont été proposées pour mettre en évidence dans le sérum maternel, l'existence d'anticorps syncytiaux.*

CHAPITRE III

DE LA TOXICITÉ DU PLACENTA

La question de la toxicité placentaire est une des plus discutée de la pathologie de la grossesse : elle ne semble pas avoir encore reçu de réponse certaine.

On a tenté, à maintes reprises, de prouver par des injections de placenta que celui-ci avait une toxicité spéciale.

Les premiers travaux parus sur cette question furent publiés par Ascoli, Weichardt, puis plus tard par Weichardt et Piltz. Ces deux derniers auteurs injectèrent dans les veines d'un lapin des extraits placentaires et attribuèrent à ces extraits des propriétés toxiques.

Liepmann a préparé avec des placentas des extraits en poudre qu'il a émulsionnés ensuite dans du sérum physiologique. Il a injecté ces émulsions dans la cavité péritonéale du lapin et a observé la mort de ces animaux.

Ces expériences furent reprises et vérifiées par Freund qui montra que la mort des animaux injectés pouvait être provoquée soit par une thrombose, soit par une action toxique sur les centres respiratoires.

Lichtenstein admet que l'injection d'un extrait placentaire peut déterminer la mort de l'animal injecté, mais il pense qu'il ne s'agit là que d'une action purement mécanique. En effet, aucun des symptômes observés chez les animaux qui mouraient dans ces expériences, ne rappelaient la crise éclamptique. De plus, l'emploi d'une solution filtrée ne déterminait plus aucun symptôme d'intoxication. Enfin, il montra que l'injection d'une substance inorganique, quelconque, émulsion d'argile par exemple, peut déterminer la mort de l'animal si les particules élémentaires qui forment l'émulsion sont encore assez grossières, tandis que l'injection de ce même corps reste sans action

toxique, s'il se trouve dans l'émulsion à l'état de particules très divisées. D'après ces faits, la mort dans le premier cas serait due à une cause mécanique, vraisemblablement à une embolie arrêtée au niveau de l'artère pulmonaire ou de l'une de ses branches.

La discussion a été vive entre Lichtenstein et les partisans de la toxicité placentaire.

Freund protesta ainsi contre ces conclusions et montra avec Liepmann que des extraits placentaires inactivés par chauffage à 56° perdaient leurs propriétés toxiques. Or les corpuscules élémentaires sont les mêmes dans les deux émulsions. Cette dernière interprétation n'est pas exacte, répondait Lichtenstein, car le chauffage à 56° modifie les propriétés physiques de ces corpuscules. Ils se gonflent, éclatent et se divisent en fragments plus fins et perdent ainsi leur pouvoir mécanique.

Ces explications ne furent cependant admises ni par Freund, ni par Weichardt.

Guggisberg en 1910 reprit sur des données nouvelles la question de la toxicité placentaire. Il prépara deux sortes d'extraits :

Un extrait *a*, formé d'une émulsion d'aspect trouble et contenant encore quelques éléments syncytiaux et quelques globules sanguins ;

Un extrait *b*, préparé avec la même bouillie placentaire ayant subi une trituration prolongée en présence de silice et exprimée ensuite à la presse de Buchner.

Mais le liquide recueilli ne contenait plus trace d'éléments figurés car il avait été soumis à une centrifugation suffisamment prolongée.

Les lapins injectés avec l'extrait *a* succombèrent.

Les lapins injectés avec l'extrait *b* ne présentèrent aucun trouble et supportèrent parfaitement les injections.

De plus, si l'extrait *a* était filtré, il n'était plus toxique. S'il était chauffé à 56°, mais non filtré, son injection était encore mortelle pour les animaux mis en expérience.

Dans l'ensemble, ces premiers résultats semblaient confirmer pleinement les conclusions de Litchtenstein.

Mais Guggisberg poursuivit ces recherches en étudiant successivement la toxicité d'extraits provenant de différents organes. C'est ainsi qu'il utilisa des extraits de cœur, de rate, de muscle, de foie et de rein.

Pour chaque organe, il prépara deux extraits : un premier, fait suivant le type *a* et un second répondant au type *b*. Les injections de tous les extraits du type *a* se terminèrent par la mort de l'animal. Les injections des extraits du type *b*, de cœur, de muscle et de rate ne déterminèrent aucun accident. Mais les injections des extraits de foie déterminèrent des symptômes graves d'intoxication et les injections des extraits de rein déterminèrent la mort des animaux injectés.

Ces résultats acquis, Guggisberg prépara toute une série d'extraits placentaires du type *b*, c'est-à-dire ne contenant aucun élément cellulaire. Or ces nouveaux extraits se montrèrent tantôt extraordinairement toxiques (les lapins injectés présentaient de violentes réactions : contractures, convulsions, coma, paraplégies, mort), tantôt presque complètement inoffensifs.

Il semblait difficile de tirer une conclusion de ces résultats en apparence paradoxaux. Mais après de nouvelles expériences, Guggisberg put conclure que l'absence de toxicité de certains de ces extraits pouvait tenir à leur mode de préparation. En effet la silice utilisée dans les premières expériences pour le broyage des placentas était susceptible de fixer par adsorption certains éléments toxiques et rendaient de ce fait les extraits inactifs.

Guggisberg qui semble jusqu'à présent avoir fait les études les plus détaillées sur la toxicité placentaire, et dont nous venons d'exposer en détails les expériences, paraît donc se rallier, d'après ses dernières expériences, à la théorie de Freund et attribuer en somme une *toxicité variable, mais souvent très nette aux extraits placentaires.*

Engelmann et Stade ont recherché si la toxicité des extraits placentaires tenait uniquement à leur pouvoir coagulant ou s'il possédaient une action différente toxique sur les centres nerveux, par exemple.

Ils ont ajouté au soluté placentaire de l'extrait de sangsue à la dose de 0 cm^3 04 pour 40 centimètres cubes de soluté placentaire. Sur dix lapins injectés, deux seulement succombèrent. Ils en conclurent que si l'on empêche les phénomènes de coagulation de se produire les injections peuvent rester sans effet.

Par contre, Guggisberg obtint des résultats différents : il injecta aux animaux mis en expérience quelques centigrammes

d'hirudine et, dix minutes après, le soluté placentaire. Sur huit animaux ainsi traités, cinq succombèrent ; les trois autres présentèrent des symptômes indiquant une forte intoxication.

Les troubles toxiques étaient apparus peu de temps après l'injection et l'autopsie des animaux qui succombèrent montra qu'il n'existait ni thrombose vasculaire, ni trace de coagulation.

En somme, les faits qui précèdent paraissent démontrer que les injections de placenta humain peuvent avoir *une action nocive pour les animaux injectés*. Ces faits semblent cependant insuffisants pour établir d'une façon certaine, *si l'albumine placentaire possède une toxicité particulière, ou si l'injection de cette albumine n'agit que comme injection d'albumine étrangère*.

CHAPITRE IV

DES RÉACTIONS PROPOSÉES POUR METTRE EN ÉVIDENCE DANS LE SÉRUM MATERNEL, LES ANTICORPS PLACENTAIRES

Tout organisme animal, auquel on injecte *une cellule*, *une albumine*, *une toxine*, « réagit par les deux anticorps : *coaguline* et *lysine* formés parallèlement quoique leur quantité puisse être variable suivant le temps et suivant le lieu » (Nicolle et Pozerski).

Si l'albumine syncytiale agit comme un antigène sur l'organisme maternel, il peut agir ainsi parce qu'il est constitué par des éléments cellulaires, ou bien parce qu'il est formé d'éléments chimiques, d'éléments toxiques qui éveilleront des réactions spéciales de défense.

a) Si l'élément syncytial agit comme un élément cellulaire on devra retrouver dans le sang maternel des anticorps : syncytio-agglutinines et syncytio-lysines, capables d'agglutiner ou de provoquer la lyse de ces éléments cellulaires.

b) S'il agit comme une albumine, on devra retrouver des anticorps : albumino-coagulines ou albumino-lysines capables de précipiter, puis de segmenter cette même albumine.

c) Enfin s'il agit comme un élément toxique, on pourra retrouver dans le sang maternel l'antitoxine dirigée contre cette toxine.

Il est évident que ces diverses réactions ne s'excluent pas. Une cellule pourra, (en tant qu'élément cellulaire, provoquer une des réactions du premier ordre (syncytio-agglutinine et syncytio-lysine) ; par telle ou telle de ses albumines, une des réactions du second ordre (albumino-coaguline ou albumino-lysine) ; par ses éléments toxiques une réaction du troisième ordre (antitoxine).

Les premières expériences faites pour déceler dans le sérum maternel l'existence des anticorps placentaires, ont donc eu

pour but de mettre en évidence dans ce sérum, l'existence des divers anticorps, que nous venons d'énumérer.

On tentait ainsi de démontrer leur présence, en faisant agir le sérum contenant les anticorps présumés sur la variété d'antigène auquel ils étaient opposés. On cherchait ainsi à les reconnaître directement par *leur action*.

Mais si certains auteurs crurent pouvoir les déceler de cette manière, d'autres furent peut-être moins heureux dans leurs recherches, et essayèrent alors de démontrer l'existence de ces anticorps par une méthode indirecte, c'est-à-dire par la méthode classique, dite de déviation du complément. Cette dernière réaction ne permet plus de déceler l'anticorps qui agit, lysine ou coaguline ; elle démontre uniquement qu'un anticorps s'est fixé sur son antigène au moyen du complément disponible qu'il a fixé. La disparition du complément indiquant que cette fixation a eu lieu.

Ce sont ces diverses réactions que nous allons maintenant étudier.

I

SYNCYTIO-AGGLUTININE ET SYNCYTIO-LYSINE

Scholten et Veit, dans un mémoire paru en 1903 et résumant toute une série de recherches faites depuis 1901, tentèrent d'expliquer, les premiers, les réactions du sang maternel sur le syncytium. Ils recherchèrent l'existence dans le sérum, soit d'une agglutinine capable d'agglutiner des éléments syncytiaux émulsionnés, soit d'une lysine capable d'en provoquer la lyse.

Leurs expériences méritent d'être résumées.

Ils injectèrent dans la cavité péritonéale d'une oie, animal choisi sur les conseils d'Ehrlich, du placenta de lapin, recueilli aseptiquement et émulsionné dans du sérum physiologique.

Le sérum de l'oie ainsi injectée, fut mis en présence d'une émulsion identique à la première, renfermant des éléments syncytiaux (les placentas qui servirent à préparer ces émulsions, ne furent pas lavés).

Or, le sérum expérimenté provoqua une agglutination puis un début de lyse des éléments syncytiaux émulsionnés. Cette réaction ne se produisait cependant que si le sérum était utilisé

à des doses suffisamment concentrées. Enfin le sérum de l'oie provoquait encore l'hémolyse des globules rouges qui se trouvaient mélangés dans l'émulsion avec les éléments syncytiaux.

Le sérum d'une autre oie, non injectée et servant de témoin, employé à la même dilution, hémolysa presque aussi fortement les globules rouges du lapin, mais ne détermina ni syncytiolyse, ni agglutination des éléments cellulaires renfermés dans l'émulsion placentaire.

Scholten et Veit renouvelèrent cette expérience en injectant une bouillie de placenta humain, dans la cavité péritonéale d'un lapin. Le sérum de ce lapin agglutinait légèrement une émulsion placentaire lorsqu'il était employé presque pur. Dilué, il ne déterminait plus aucune réaction.

Enfin dans une troisième série d'expériences, Scholten et Veit firent agir sur l'émulsion placentaire du sérum de femme enceinte. Cette expérience, répétée plusieurs fois, leur montra que ce sérum pouvait présenter un pouvoir syncytiolytique très léger. Mais ce résultat n'avait rien d'absolu et manquait dans nombre de réactions. Il ne s'agissait en somme que d'une action fugace et peu intense et n'autorisant aucune conclusion certaine. Ces expériences ne pouvaient suffire pour démontrer nettement l'existence d'une syncytiolysine dans le sérum maternel.

Cependant à la même époque, Ascoli et Weichardt, après des expériences calquées sur celles de Scholten et Veit, pensèrent obtenir des résultats plus probants. Rien n'est venu depuis confirmer leurs conclusions.

II

SYNCYTIO-ALBUMINO-COAGULINE

Les anticorps peuvent neutraliser les antigènes en précipitant ou en coagulant leur albumine. « La précipitation et la coagulation ne constituent même que le premier acte de la lyse complète, qui est facilitée par la condensation préalable de la substance des cellules vivantes ou mortes. » (Nicolle et Pozerski.)

Quelques auteurs ont essayé de démontrer l'existence, dans le sérum de la mère, d'un anticorps capable de précipiter ou de coaguler l'albumine syncytiale.

Liepmann, Weichardt et Opitz ont fait de nombreuses recherches dans cette direction, sans arriver à des résultats bien précis.

Kawasoye a tenté d'établir une méthode de diagnostic biologique de la grossesse, en se basant sur les propriétés syncytio-précipitantes du sérum des femmes enceintes.

Bien qu'il prétende avoir obtenu des « réactions éclatantes », les recherches ultérieures n'ont pas donné les résultats que Kawasoye pouvait en espérer.

Miki-Kiutsi a repris ces recherches et semble avoir mis au point, avec beaucoup de patience, cette nouvelle question. Il explique les insuccès de Liepmann, de Weichardt et de Kawasoye, par le fait que ces auteurs injectaient avec le tissu placentaire, du sang et du tissu conjonctif.

Kiutsi s'est donc servi de placentas humains, lavés et disséqués, puis il a exprimé la masse placentaire à la presse de Büchner et a recueilli et centrifugé le liquide exprimé. Celui-ci contenait 4 grammes p. 100 d'albumine.

Il injecta cet extrait à des lapins en commençant par des doses faibles de 0 cm^3 5 et en augmentant progressivement la dose tous les quatre ou cinq jours, il put ainsi faire à un même animal jusqu'à 60 injections. Les animaux saignés fournissaient un sérum précipitant l'albumine fœtale. Kiutsi le désigne sous le nom d'antisérum.

Dans une première série d'expériences, Kiutsi mit cet antisérum en présence :

a) D'un extrait aqueux placentaire ;

b) De sérums humains fournis par des femmes enceintes et des femmes non enceintes.

Il obtenait une précipitation fort nette dans presque tous les cas, en présence de l'extrait placentaire, mais des réactions nulles ou très faibles avec les sérums, quelle qu'en fut l'origine.

Kiutsi essaya de préciser et d'accentuer la spécificité de cette réaction, en n'utilisant que l'élément véritablement spécifique du placenta, c'est-à-dire le syncytium.

Il se servit de vésicules de môles hydatiformes qu'il débarrassait, par des lavages et des manipulations répétées, de toute trace de sang et de tissu conjonctif.

L'antisérum ainsi obtenu, précipitait nettement l'extrait syncytial, mais ne précipitait plus que lui. Ces expériences, très

intéressantes, nous apportaient une preuve de plus de la spécificité de l'élément syncytial.

De plus, comme Kiutsi, en répétant ses injections à des doses progressivement croissantes, ne déterminait chez les animaux injectés aucun symptôme d'intoxication et aucune lésion, il put en conclure qu'il avait réussi à provoquer chez eux une véritable immunisation contre l'élément syncytial.

Or cet antisérum est bien spécifique de l'albumine placentaire, car dans une autre série d'expériences, Kiutsi montra qu'il n'avait aucune action sur des extraits, préparés avec le tissu musculaire de l'utérus, avec des tissus épithéliaux ou avec la muqueuse d'utérus non gravides. Il précipitait uniquement les extraits placentaires et quelquefois des extraits préparés avec le tissu de l'ovaire.

Par contre, jamais l'antisérum ne donna de précipité en présence des sérums prélevés sur les femmes enceintes. On peut admettre que les réactions faibles, observées dans les premières expériences, tenaient vraisemblablement à la présence dans l'extrait d'une petite quantité de sang injecté en même temps que l'élément placentaire.

Ces expériences ne permettaient donc pas de démontrer l'existence d'albumines placentaires dans le sérum des femmes enceintes. Mais elles prouvaient la formation d'une syncytio-albumino-coaguline dans le sérum des animaux injectés avec cette albumine.

Lemaire et Laffont ont utilisé le liquide amniotique pour obtenir une réaction de précipitation. Retirant par ponction du sac membraneux, après désinfection du vagin, une certaine quantité de liquide amniotique, ils ont essayé l'action de ce liquide sur un certain nombre de sérums fournis par des femmes non enceintes, enceintes ou en travail. Ils ont obtenu dans tous les cas un abondant précipité. Ce précipité se produisait encore lorsque le sérum était chauffé à 55°, mais ils ne purent observer aucune différence quantitative, suivant qu'ils faisaient agir le liquide amniotique sur les sérums des femmes enceintes ou sur celui des femmes non gravides.

Leith-Murray a reproduit ces expériences dans 29 cas, il s'est servi chaque fois de liquide amniotique normal et de liquide amniotique prélevé sur une éclamptique. Il les fit agir sur des sérums de femmes normales non enceintes, de femmes enceintes

et d'éclamptiques, les résultats furent toujours identiques, le même précipité fut obtenu partout, « bien que les dilutions aient été poussées jusqu'à la limite de la perception, aucune différence ne fut observée entre l'action des sérums des femmes enceintes et des femmes non enceintes ».

Enfin, personnellement nous avons répété l'expérience de Kiutsi de la manière suivante.

Au cours d'une laparotomie nous avons placé dans la cavité péritonéale de plusieurs lapins, une certaine quantité (quelques grammes) de tissu placentaire humain. Celui-ci avait été lavé et débarrassé de toute trace, au moins apparente, de sang et de la plus grande partie de son tissu conjonctif. Nous répétions ces interventions 4 fois à plusieurs jours d'intervalle. Au bout de trois semaines le lapin était saigné. Nous avons alors mis son sérum (antisérum) en présence du sérum de 10 femmes enceintes et de quelques femmes non enceintes. *Nous n'avons jamais obtenu le moindre précipité, quelles que fussent les proportions employées pour chaque sérum.*

Nous avons cru devoir exposer avec détails les expériences qui précèdent. La conclusion qui s'en dégage peut prêter à une confusion.

De ce qu'en plaçant en présence de sang de femme enceinte, le sérum d'un animal préparé avec des albumines syncytiales humaines, et immunisé en quelque sorte, contre le syncytium humain, on n'observe aucune coagulation ni aux dépens du sérum de l'animal préparé, ni aux dépens du sang de la femme, il ne faudrait pas conclure que le sérum de cette femme ne contient pas d'albumino-coaguline, vis-à-vis des albumines fœtales.

Ce fait prouve seulement que dans les conditions créées par les expérimentateurs, c'est-à-dire en pratiquant, chez un animal, des injections massives et répétées d'albumine placentaire, on ne peut déceler dans le sérum de cet animal l'existence d'albumino-coagulines susceptibles de précipiter les albumines fœtales que l'on estime passer dans le sérum maternel. Mais elles ne prouvent pas que le sérum de la mère ne contient pas lui-même d'albumino-coaguline vis-à-vis des albumines du fœtus qu'elle porte.

Par contre, nous signalons dès maintenant qu'Abderhalden et surtout certains de ses élèves attribuant aux ferments protéolytiques qu'ils ont décrits dans le sérum des femmes enceintes, une spécificité absolue vis-à-vis des albumines placentaires,

pensent que ces ferments sont de véritables anticorps et les rangent parmi les « syncytio-albumino-lysines ». Nous reviendrons plus loin sur cette question.

III

ANTITOXINE PLACENTAIRE

Nous avons vu plus haut qu'un certain nombre d'auteurs admettaient que l'albumine placentaire présentait une toxicité spéciale. Ils ont pensé que l'organisme maternel répondait à cette toxine par une *antitoxine* et ils ont essayé de mettre cet anticorps en évidence.

Ainsi Freund pense que le sérum des femmes enceintes contient une antitoxine placentaire, car l'injection d'un extrait de placenta non lavé est moins toxique que l'injection d'un extrait de placenta lavé. Schenk et Guggisberg démontrent de même l'inégale toxicité des extraits placentaires suivant qu'ils sont préparés avec des placentas plus ou moins débarrassés du sang maternel.

Schenk injecta à des lapins des mélanges préparés avec des doses sûrement mortelles de soluté placentaire, plus, une quantité égale de sérum maternel : si le mélange était injecté immédiatement, les animaux succombaient. Si on laissait l'extrait placentaire et le sérum une demi-heure en présence, le mélange n'était plus toxique. Il s'était produit, dit-il, une atténuation de la toxicité placentaire. Cependant Schenk obtint des résultats analogues, quoique à un degré moindre, en utilisant des sérums fournis par des hommes ou des femmes non enceintes. Il ne pouvait donc s'agir d'une antitoxine spécifique antiplacentaire. Les expériences de Schenk ne semblent donc pas particulièrement probantes. Cependant Engelmann et Stade, Frankl et Handowski ont confirmé ultérieurement les faits avancés par Schenk et admettent aussi l'existence de cette antitoxine.

Enfin une démonstration d'une antitoxine antiplacentaire dans le sérum des femmes enceintes a été donnée d'une manière assez ingénieuse par Weichardt.

Cet auteur décrivit, en 1908, une méthode susceptible de

démontrer la combinaison d'une toxine avec son antitoxine. Le principe de ce procédé est basé sur l'étude des phénomènes de diffusion.

On prend à cet effet un tube de verre creux en forme d'U, présentant au niveau de sa portion médiane très mince et très aplatie une séparation mobile. Si une branche de ce tube est remplie avec une solution diluée d'hydroxyde de potassium, colorée avec de la phénolphtaléine et si l'autre branche contient une solution diluée d'un acide fort, ces deux solutions diffuseront l'une dans l'autre lorsque la séparation mobile sera supprimée. Il se produira une diminution de l'alcalinité du liquide coloré à la phénolphtaléine et de ce fait la coloration rouge diminuera.

Or si l'on ajoute à la solution acide une petite quantité de toxine diphtérique diluée, et à la solution alcaline une quantité équivalente de sérum antidiphtérique dilué, la vitesse de diffusion des liquides sera beaucoup plus grande dans le tube contenant ces mélanges que dans un autre tube témoin contenant du sérum physiologique à la place du sérum antidiphtérique. Or Weichardt précisa cette méthode en utilisant des doses progressivement croissantes de toxine et d'antitoxine et en comparant les résultats obtenus à d'autres résultats fournis par l'examen de tubes témoins.

Il appliqua ensuite cette méthode à la recherche d'une antitoxine antiplacentaire dans le sérum de la femme enceinte. Il se servit, d'une part, d'extraits placentaires dilués, d'autre part de sérum provenant de femmes enceintes et non enceintes. Or il a trouvé cette réaction très nettement positive dans les dernières périodes de la grossesse. Ces résultats seraient dus à la neutralisation de la toxine placentaire par une antitoxine contenue dans le sérum des femmes enceintes.

Cependant l'ensemble de ces faits, tout intéressants qu'ils soient, ne semble pouvoir autoriser encore aucune conclusion définitive.

CHAPITRE V

RECHERCHE DES ANTICORPS PLACENTAIRES PAR LA MÉTHODE DE DÉVIATION DU COMPLÉMENT

Dès l'instant où l'on admettait l'existence d'un envahissement et peut-être d'une toxhémie de la mère, provoqués par le passage dans son organisme d'un élément syncytial agissant comme antigène, il était logique de rechercher dans le sérum maternel les anticorps provoqués par cet envahissement à l'aide de la réaction, dite de déviation du complément.

Dans le chapitre précédent nous avons résumé les travaux destinés à mettre en évidence dans le sérum maternel un anticorps spécial, lysine, coaguline ou antitoxine. Dans ce chapitre nous étudierons une méthode indirecte, destinée à prouver uniquement que des anticorps antisyncytiaux, anticorps dont la nature exacte, dont la fonction particulière, ne sont pas déterminées, auront pris naissance dans cet organisme.

Leur existence est seulement démontrée par le fait qu'ils sont capables au cours de la réaction de se fixer sur leur antigène au moyen du complément disponible qu'ils auront dévié.

La disparition du complément indiquera ensuite que cette fixation a eu lieu — donc que ces anticorps existaient.

Les résultats des recherches faites dans cette direction, sont cependant restées très variables.

Le P[r] Bar, dès 1907, n'obtint que des résultats incertains. Il en fut de même pour Chirié et Beauvy en 1908, pour Frankl en 1909, lorsque Fieux et Mauriac publièrent en 1910 un premier mémoire dont les résultats parurent plus concluants. A la suite de cette publication le P[r] Bar reprit en collaboration avec Daunay les recherches un moment délaissées et ces deux auteurs publièrent un important travail en 1912. Nous avons sur ce

point continué leurs expériences en y ajoutant quelques cas et en apportant quelques résultats nouveaux.

Nous exposerons d'abord dans ce chapitre les recherches faites et les résultats obtenus au laboratoire de la Clinique Tarnier, comprenant celles de Bar et Daunay et les nôtres, puis nous donnerons un résumé des résultats obtenus par les autres auteurs et nous les comparerons aux premiers.

Voici d'abord le résumé des expériences de Bar et Daunay. Ils ont employé deux sortes d'antigène :

1° De l'antigène placentaire.

2° De l'antigène fœtal.

L'antigène placentaire était employé de la manière suivante : « Le placenta était recueilli aussi aseptiquement que possible et débarrassé de ses caillots. Il n'était pas lavé mais quand il s'agissait de placentas jeunes, les villosités étaient séparées les unes des autres pour éliminer dans la mesure du possible le sang intervilleux. Il était ensuite haché, puis desséché dans le vide à 0° en présence d'acide sulfurique. Ces manipulations étaient faites grâce à l'obligeance de M. Choay dans des appareils très puissants permettant d'obtenir un extrait sec en deux ou trois heures pour de gros placentas, en une demi-heure pour les petits. La rapidité de ce traitement avait pour but d'éviter les phénomènes d'autolyse capables de vicier l'expérience ». L'extrait sec ainsi obtenu était pulvérisé et conservé à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Bar et Daunay utilisèrent des extraits aqueux obtenus par macération de cette poudre dans 15 ou 30 fois son poids de solution physiologique de Nacl, à 8/1000. La macération durait au moins douze heures à la glacière et le liquide contenant l'antigène était employé après centrifugation.

Ils eurent recours au procédé classique de déviation du complément et se servirent d'un système hémolytique lapin-anti-mouton.

Ils obtinrent ainsi les résultats suivants :

Ils employèrent comme antigène des extraits placentaires provenant de 14 placentas différents.

11 provenaient de grossesses non compliquées (1 à terme, 3 entre trois et quatre mois et demi, 6 entre deux mois et deux mois et demi, et 1 très jeune), et 3 de grossesses compliquées

d'accidents d'auto-intoxication (2 albuminuriques et 1 femme atteinte de vomissements incoercibles enceinte de deux mois et demi).

Or :

29 épreuves faites avec du sérum de femmes non enceintes donnèrent toutes des résultats négatifs ;

33 épreuves faites avec du sérum de femmes enceintes de plus de cinq mois en présence de placentas provenant de grossesses de plus de quatre mois donnèrent toutes des résultats négatifs ;

5 épreuves faites avec du sérum de femmes enceintes de quatre à cinq mois donnèrent 3 résultats négatifs et 2 positifs (dans ces deux derniers cas, le placenta utilisé avait moins de quatre mois) ;

34 épreuves faites avec du sérum de femmes enceintes de deux à quatre mois donnèrent :

13 résultats négatifs avec des antigènes provenant de placentas de plus de quatre mois.

4 résultats douteux, 2 résultats positifs et 17 résultats négatifs avec des antigènes provenant de placentas de moins de quatre mois.

21 épreuves faites avec du sérum de femmes enceintes de un à deux mois donnèrent :

3 résultats négatifs avec des antigènes provenant de placentas de plus de quatre mois.

2 résultats positifs, 15 résultats négatifs et 1 résultat douteux avec des antigènes provenant de placentas de moins de quatre mois.

En résumé la réaction toujours négative avec du sérum de femmes non enceintes fut 6 fois positive et 5 fois douteuse (simple retard à l'hémolyse) sur 93 réactions pratiquées avec du sérum de femmes enceintes. Les réactions positives ne furent obtenues qu'avec du sérum provenant de femmes enceintes de moins de cinq mois en présence d'antigènes extraits de placentas de moins de quatre mois.

Malgré ces quelques résultats positifs d'accord avec la clinique, Bar et Daunay affirment qu'il ne s'agit là que d'une réaction *faible*, *rare* et *fugace*.

Faible. Elle ne présente jamais la franchise des réactions obtenues par la méthode de Wassermann dans la recherche de la syphilis, or ce manque de netteté peut être expliqué par

la nature même de la réaction et les causes qui la provoquent. En effet « les modifications produites par le placenta dans l'organisme maternel, sont elles-mêmes faibles, d'ordre physiologique et par suite d'une intensité peu comparable à celle des réactions pathologiques violentes nées de la présence dans l'organisme d'agents microbiens, de spirilles par exemple. »

Rare, puisqu'elle ne fut obtenue d'une manière évidente que 6 fois sur près de 100 cas étudiés.

Fugace, puisque lorsqu'elle existe elle disparaît très rapidement. Bar et Dannay l'ont vu disparaître vingt-quatre heures après un avortement provoqué, en étudiant à vingt-quatre heures d'intervalle le sérum d'une femme atteinte de vomissements incoercibles qui avaient nécessité l'avortement.

Dans une série de recherches faites parallèlement à celles que nous venons de résumer, Bar et Daunay ont utilisé comme antigène un extrait fœtal préparé de la même manière que le placenta :

15 épreuves faites avec du sérum de femmes non enceintes donnèrent 15 résultats négatifs ;

21 épreuves faites avec du sérum de femmes enceintes de moins de 3 mois donnèrent 2 résultats positifs, 19 résultats négatifs et 1 résultat douteux.

Ces réactions donnent donc un pourcentage de succès légèrement supérieur à celui obtenu avec l'antigène placentaire.

Ces quelques cas semblent pouvoir faire admettre que les albumines fœtales peuvent provoquer dans le sérum maternel la formation d'anticorps fœtaux.

Mais tous ces résultats restent trop incertains pour que l'on puisse en se basant sur eux attribuer une valeur précise à la réaction de déviation du complément comme méthode de diagnostic biologique de la grossesse.

C'est pourquoi, parallèlement à d'autres réactions, nous avons continué ces expériences au laboratoire de la Clinique Tarnier, espérant arriver par de nouvelles séries plus heureuses à la confirmation des résultats si intéressants de Fieux et Mauriac.

Voici l'exposé de cette nouvelle série de recherches.

TECHNIQUE

I. — Nous nous sommes servi du matériel suivant :

1° Antigène. — Nous n'avons employé comme antigène que des extraits placentaires préparés avec des œufs de deux à trois mois. Les masses villeuses étaient recueillies aussi aseptiquement que possible et débarrassées de leurs caillots. Puis elles étaient lavées dans du sérum physiologique et disséquées de manière à ce que l'extrait ne renfermât que la quantité de sang et de tissu conjonctif qu'il était impossible d'éliminer. La masse placentaire, après ce lavage, était immédiatement hachée et mise à dessécher grâce à l'obligeance de M. Choay, dans des appareils à vide puissants. Nous obtenions ainsi un extrait sec qui, broyé et pulvérisé, se présentait sous l'aspect d'une poudre blanc jaunâtre.

La veille de l'expérience, l'extrait sec était broyé dans un mortier et mélangé à 30 fois son poids de solution physiologique de chlorure de sodium à 8 000e. Le tout était placé à la glacière et mis à macérer pendant vingt-quatre heures.

Le liquide obtenu par décantation était ensuite mis à centrifuger.

Nous avons ainsi utilisé des antigènes provenant de 4 placentas différents.

L'antigène n° 1 fut préparé avec les villosités d'un œuf de deux mois et demi environ et recueilli au cours d'un avortement.

L'antigène n° 2 fut préparé avec les villosités d'un œuf vivant de deux mois environ, extrait artificiellement au cours d'un avortement provoqué chez une femme atteinte de lésions rénales.

L'antigène n° 3 fut préparé avec les villosités d'un œuf de deux mois et demi environ, extrait au cours d'un avortement provoqué chez une femme atteinte de vomissements incoercibles.

L'antigène n° 4 fut préparé avec les villosités d'un œuf de trois mois environ et recueilli au cours d'un avortement.

2° Sérum à examiner. — Le sang était toujours recueilli par ponction des veines du pli du coude. Le sérum était obtenu par décantation et centrifugation. Il était ensuite inactivé par un séjour de trois quarts d'heure au bain-marie à 56°.

Chaque sérum devant être essayé parallèlement dans d'autres réactions, était analysé au spectroscope de manière à nous permettre d'éliminer de nos expériences tous les sérums hémolysés, même légèrement.

3° Complément. — Nous nous sommes toujours servi de sérum de cobaye utilisé le jour même de la prise, à la dose de 0 cm^3 1.

4° Globules rouges de mouton. — Le sang de mouton recueilli au laboratoire par ponction de la veine jugulaire de l'animal, était mis à défibriner par agitation dans un ballon contenant des perles de verre. Les globules rouges étaient lavés plusieurs fois dans du sérum physiologique jusqu'à ce que le liquide décanté fut absolument clair. On diluait à 5 % dans du sérum physiologique la masse de globules rouges lavés et on se servait de cette émulsion.

5° Sérum hémolytique. — Les lapins étaient préparés par plusieurs injections intrapéritonéales de globules rouges de mouton lavés. Nous injec-

tions à chaque lapin à six ou sept jours d'intervalle et à trois reprises différentes une dose de 10 cm³ d'émulsion globulaire. Le lapin était sacrifié sept jours après la dernière injection par section de l'une des carotides. Le sang était recueilli, mis à coaguler ; le sérum obtenu était inactivé par chauffage au bain-marie à 56° Le sérum était ensuite conservé en ampoules scellées.

Dans une première série d'expériences nous avons procédé séparément au titrage des divers réactifs employés : antigène et sérum hémolytique, le complément étant toujours utilisé, très frais et à la dose constante de 0 cm³, 1, aussi bien dans les réactions de titrage que dans les expériences. Nous suivions alors le procédé classique tel qu'il est décrit, par exemple dans le manuel de Joltrain et sur lequel il est inutile d'insister ici. Les résultats que nous avons obtenus furent *tous négatifs*.

Aussi nous avons préféré, dans une deuxième série d'expériences, suivre la technique que Fieux et Mauriac ont décrite dans les *Annales de Gynécologie et d'Obstétrique* en mai 1912. Ces deux procédés ne diffèrent du reste que par les points secondaires suivants :

En effet : dans la première série de nos expériences nous dosions dans un premier temps, en présence d'une quantité toujours constante de complément, l'activité du sérum hémolytique. Puis la dose optima étant connue, nous recherchions dans un second temps la quantité maxima d'antigène, susceptible cependant de laisser une quantité suffisante de complément libre pour produire l'hémolyse totale dans le temps voulu et en présence de la même dose de sérum hémolytique.

D'après le procédé utilisé par Fieux et Mauriac on se sert d'une dose fixe d'antigène et de complément. Ces deux réactifs sont laissés en contact pendant une heure et demie à l'étuve. Une partie du complément peut alors être déviée ou absorbée spontanément par l'antigène. Il suffit de rechercher alors dans un second temps la dose de sérum hémolytique nécessaire pour produire avec le complément resté libre l'hémolyse totale d'une même quantité d'émulsion globulaire dans les délais voulus.

Nous ne rapporterons dans cette thèse que les résultats obtenus en suivant ce dernier procédé [1].

1. Dans ce procédé on opère de la manière suivante :

A. *Dosage de la sensibilisatrice.* — Dans une série de 6 tubes on met 0 cm³ 2 d'antigène et 1 centimètre cube de complément dilué au dixième. Ces tubes sont placés une demi-heure à l'étuve à 37°. Si l'antigène à la dose de 0 cm³2 dévie le complément c'est sur la quantité seule de complément restant et encore libre que

En suivant cette technique nous avons pratiqué 49 réactions de déviation du complément. En voici les résultats collationnés dans les tableaux suivants :

I. Femmes enceintes. — 14 épreuves faites avec du sérum de femmes enceintes de moins de 4 mois 1/2 donnèrent :

9 réactions complètement négatives (hémolyse totale).

4 réactions douteuses ou faiblement positives (hémolyse incomplète).

1 réaction positive (hémolyse légère ou partielle).

Ce dernier cas concerne une femme L., enceinte de 3 mois 1/2 environ au moment où son sérum fut examiné. Cette femme revint ultérieurement faire ses couches à la Clinique Tarnier. Elle y accoucha à terme de deux jumeaux. On ne put noter aucun fait particulier dans ses antécédents pathologiques.

6 épreuves faites avec du sérum provenant de femmes enceintes de cinq, six et sept mois donnèrent :

5 réactions complètement négatives (hémolyse totale).

1 réaction douteuse (hémolyse incomplète).

10 épreuves faites avec du sérum provenant de femmes enceintes de huit et neuf mois donnèrent 10 réactions complètement négatives. Soit sur 30 femmes enceintes 1 réaction positive et 5 douteuses.

doit se faire le dosage de la sensibilisatrice. — On ajoute à chacun des tubes 0 cm³ de dilution progressivement croissante de sensibilisatrice puis 1 cm³ 2 d'une émulsion de globules rouges de mouton à 5 p. 100. Après un nouveau séjour d'une demi-heure à l'étuve à 37° on note le tube où l'hémolyse commence à être très nette. C'est la quantité de sensibilisatrice correspondant à ce tube qu'il faut employer.

B. *Recherche de la séro-réaction.* — Trois tubes suffisent pour un séro-diagnostic.

Le tube 1 contient 0 cm³ 2 du sérum à examiner, 0 cm³ 2 d'antigène et 1 centimètre cube de complément dilué au dixième.

Le tube 2 contient 0 cm³ 2 du sérum à examiner, 1 centimètre cube de complément dilué au dixième.

Le tube 3 contient 0 cm³ 2 d'antigène et 1 centimètre cube de complément dilué au dixième.

Ces 3 tubes sont portés à l'étuve à 37° pendant une heure. Au sortir de l'étuve on ajoute à chacun d'eux 0 cm³ 2 de la dilution de sensibilisatrice reconnue bonne par le dosage précédent et 1 centimètre cube de l'émulsion de globules rouges de mouton à 5 p. 100.

On replace le tout à l'étuve jusqu'à hémolyse très nette du tube 3.

Le tube 2 doit toujours hémolyser.

Le tube 1 *a*) ne présente pas d'hémolyse. Résultat positif ;

b) présente de l'hémolyse. Résultat négatif.

I. — Femmes enceintes.

NOMS	DIAGNOSTIC	PLAC. EMPLOYÉ C. ANTIGÈNE	RÉSULTAT TUBE N° 1
Del.	Grossesse de 6 semaines	Antig. n° 1	Hém. totale.
And.	— —	— n° 2	—
Tho.	— —	— n° 2	*Hémolyse incomplète.*
Gn.	— de 2 mois 1/2	— n° 1	Hém. totale.
Am.	— —	— n° 3	—
Lef.	— de 3 mois 1/2	— n° 3	*Hémolyse légère. Réaction positive.*
Reb.	— de 3 mois (tuberculose)	— n° 1	Hém. totale.
Hob.	— — —	— n° 3	—
Avr.	— — —	— n° 4	*Hémolyse incomplète.* Réact.? (Même intensité avec témoin, sérum seul).
Lal.	— de 3 mois 1/2 (paludisme).	— n° 1	*Hémol. incomplète.*
Cha.	Grossesse de 3 mois 1/2	— n° 4	Hém. totale.
Hu.	— —	— n° 4	*Hémolyse incomplète.* Réaction? (Même intensité avec témoin, sérum seul).
Pot.	— de 4 mois	— n° 1	Hém. totale.
Ham.	— —	— n° 4	—
Garn.	— de 5 mois	— n° 1	—
Bre.	— — (tuberculose)	— n° 2	—
Der.	— de 6 mois	— n° 3	*Hém. incomplète.*
Guil.	— —	— n° 4	Hém. totale.
Ro.	— de 7 mois	— n° 2	—
All.	— de 7 mois 1/2	— n° 4	—
Pin.	— de 8 mois	— n° 1	—
Cres.	— —	— n° 2	—
Sh.	— —	— n° 2	—
Bo.	— —	— n° 4	—
Ra.	— à terme	— n° 1	—
Hu.	— —	— n° 1	—
Ke.	— —	— n° 3	—
Ch.	— —	— n° 4	—
Ness.	— —	— n° 4	—
Bou.	— —	— n° 4	—
X.	— 2 mois 1/2. Vomissements incoercibles.	Antig. n° 3	Hém. totale.
Ke.	Grossesse de 2 mois 1/2. Vomissements incoercibles	— n° 2	—
Wei.	Albuminurique à terme	— n° 2	*Hémolyse partielle.*
Du.	— —	— n° 3	*Hémolyse incomplète.* (Même intensité avec témoin, sérum seul).
Sou.	— —	— n° 3	Hém. totale.
X.	— —	— n° 4	—
Dur.	Accouchée (4e jour)	Antig. n° 1	Hém. totale.
X.	— (6e jour)	— n° 4	—

II. — Femmes non enceintes.

NOMS	DIAGNOSTIC	PLAC. EMPLOYÉ C. ANTIGÈNE	RÉSULTAT TUBE N° 1
Cau.	Non enceinte, déchirure du périnée	Antig. n° 1	Hémolyse totale.
Mou.	Non enceinte, salpingite	— n° 1	—
Del.	— métrite	— n° 1	—
De Maz.	—	— n° 1	—
Sal.	— nourrice.	— n° 2	—
Ro.	— fistule vésicale. .	— n° 2	—
Germ.	— hystérectomisée .	— n° 3	—
Tou.	—	— n° 3	
Del Be.	— kyste ovaire. . .	— n° 4	—
Alex.	— néoplasme utérin.	— n° 4	—
Dh.	— fibrome	— n° 4	—

II. Femmes atteintes d'accidents d'intoxication gravidique.

2 épreuves faites avec du sérum provenant de 2 femmes enceintes de deux mois et demi et atteintes de vomissements incoercibles donnèrent :

2 réactions complètement négatives (hémolyse totale).

4 épreuves faites avec du sérum provenant de 4 femmes à terme et atteintes d'albuminurie gravidique donnèrent :

2 réactions douteuses (hémolyse incomplète).

2 réactions complètement négatives (hémolyse totale).

III. Femmes accouchées.

2 épreuves faites avec du sérum provenant de 2 femmes récemment accouchées (4e et 6e jour des suites de couches) donnèrent :

2 réactions négatives (hémolyse totale).

IV. Femmes non enceintes. — 11 épreuves faites avec du sérum provenant de femmes non enceintes et atteintes d'affections diverses d'ordre gynécologique donnèrent :

11 réactions négatives (hémolyse totale).

Or les 7 réactions que nous avons qualifiées de douteuses furent des réactions extrêmement faibles. L'hémolyse ne fut dans ces cas que légèrement retardée ou diminuée. En effet, au moment où le tube n° 3 présentait une hémolyse complète, le

tube n° 1 contenant le sérum à examiner, l'antigène, le complément et le système hémolytique renfermait encore un très léger culot de globules rouges. Le plus souvent ce culot disparaissait si on laissait le tube une demi-heure de plus à l'étuve.

On ne saurait voir dans de tels résultats un argument sérieux en faveur de la réaction de déviation du complément appliquée à la grossesse.

Bien plus sur ces 7 réactions douteuses, nous avons observé 3 cas où le même retard à l'hémolyse fut noté dans le tube témoin contenant le sérum à examiner, le complément et le système hémolytique.

Ainsi, dans ces 3 cas, le sérum semblait à lui seul et sans l'aide d'antigène, dévier le complément.

Des réactions semblables ont du reste été observées par Bar et Daunay, dans les réactions de Wassermann appliquées au diagnostic de la syphilis, faites avec du sérum de femmes enceintes et par Fieux et Mauriac dans leurs réactions de déviation du complément, appliquées à la grossesse.

Il est logique d'admettre que le sérum de la femme enceinte possède un certain pouvoir anti-hémolysant. Nous reviendrons plus loin sur ce point intéressant.

Reste donc un cas nettement positif où l'hémolyse du tube 1 ne fut que légère, alors que les tubes 2 et 3 étaient hémolysés complètement.

Ce cas unique, extrêmement troublant, nous empêche d'apporter ici une conclusion absolue et déniant toute valeur à ce procédé de diagnostic appliqué à la grossesse.

Aussi, l'ensemble de ces résultats semblent donc confirmer les conclusions du professeur Bar déjà énoncées plus haut.

* * *

Comparons ces résultats à ceux obtenus par les auteurs qui ont eu recours à la méthode de déviation du complément pour rechercher dans le sang maternel l'existence d'anticorps placentaires ou fœtaux. En France, les premiers travaux parus sur ce sujet furent publiés par Chirié et Beauvy, Lemaire et Laffont, Fieux et Mauriac, Vayssière.

Chirié et Beauvy employèrent l'antigène placentaire. Le pla-

centa était lavé dans du sérum artificiel, puis les villosités étaient détachées, isolées, séchées et pulvérisées : avec la poudre placentaire, ils préparèrent une macération aqueuse (1 partie d'antigène pour 10 parties de sérum physiologique). Leur système hémolytique était formé par un système lapin-anti-chien. Pour la disposition de l'expérience ils se conformèrent à l'expérience type Bordet-Gengou. Ils étudièrent ainsi des sérums provenant du sang du cordon et des sérums provenant de femmes enceintes. Ils observèrent dans les premiers cas un léger retard à l'hémolyse, tandis qu'avec les sérums des femmes enceintes, l'hémolyse était aussi complète et aussi rapide qu'avec les témoins. Ils concluent à l'existence possible d'un anticorps placentaire dans le sang fœtal, mais à son absence dans le sang maternel.

Lemaire et Laffont ont utilisé comme antigène du liquide amniotique et ont pratiqué la méthode de déviation du complément dans 9 cas (4 femmes enceintes, 5 témoins). Ils n'ont obtenu que des résultats négatifs. Ils sont arrivés à cette conclusion que, telle qu'ils l'ont employée « cette méthode ne semble pas devoir permettre le diagnostic de la grossesse. »

Fieux et Mauriac ont publié dans les *Annales de gynécologie et d'Obstétrique*, plusieurs séries de recherches auxquelles nous avons fait allusion plus haut, qui leur ont donné des résultats beaucoup plus précis.

Ils ont utilisé comme antigène une macération aqueuse faite avec du placenta desséché et pulvérisé (1 partie de poudre pour 15 parties de sérum à 8/1 000.

Leurs extraits placentaires provenaient des masses villeuses,

1° D'un œuf vivant de deux mois extrait pour vomissements incoercibles ;

2° D'un œuf de six semaines recueilli après avortement ;

3° D'un placenta de quatre mois ;

4° D'un œuf de six semaines, extrait pour vomissements incoercibles.

Les résultats obtenus furent les suivants :

5 grossesses au début ont donné 5 résultats négatifs.

8 grossesses de deux à trois mois ont donné 8 résultats positifs ;

7 grossesses de trois à quatre mois ont donné 1 résultat positif, 4 résultats négatifs et 2 résultats douteux ;

14 grosseses de quatre à neuf mois ont donné 14 résultats négatifs ;

10 femmes non gravides ont donné 10 résultats négatifs ;

10 cas d'avortement ont donné 3 résultats positifs (avortements de deux à trois mois) et 7 résultats négatifs (avortements de quatre à 5 mois).

Ces auteurs concluent que :

« Le sang de la femme enceinte contient au début de la grossesse un anticorps *spécifique* de l'élément toxique ou destructeur, propre à la villosité choriale jeune. » Cet anticorps décelé avec netteté dans le courant du deuxième et du troisième mois, s'atténue très vite dès le quatrième et ne se décèle plus dans les mois suivants. Il peut être retrouvé chez certaines femmes à la suite d'un avortement jeune et récent.

Comme conclusion de ces recherches, ils admettent chez la femme enceinte l'existence d' « une véritable toxémie qui mène à la possibilité d'un séro-diagnostic de la grossesse, utilisable du deuxième au troisième mois.

Dans un second travail publié en mai 1912, Fieux et Mauriac arrivent à des résultats analogues et confirment leurs premières conclusions. En effet :

16 grossesses de deux à quatre mois leur ont donné 16 réactions franchement positives, tandis que : 1 femme présentant une rétention d'œuf mort, 6 femmes présentant de la rétention placentaire post-abortum, 1 grossesse douteuse, 1 grossesse confirmée de trois mois, 3 grossesses de cinq, six et huit mois et 2 femmes normales, non enceintes, ont donné des réactions franchement négatives.

Enfin, 3 grossesses de quatre à cinq mois leur ont donné 3 réactions douteuses.

Dans l'ensemble, ces réactions confirment donc bien les précédentes ; aussi, se basant sur leur netteté et leur constance, ils affirment que ces réactions équivalent à un véritable séro-diagnostic de la grossesse au début.

Dans ce second article, Fieux et Mauriac précisent certains points de leur technique, mais d'une manière générale le procédé qu'ils ont employé est identique au nôtre. Nous indiquerons un peu plus loin les quelques points de détail par lesquels ils diffèrent.

Vayssière a obtenu des résultats moins concluants. Il a utilisé comme antigène des macérations aqueuses et alcooliques de poudre de placenta, provenant de placentas jeunes ou de placentas recueillis au cours d'avortements ; le système hémolytique était un système lapin-anti-mouton ; sa technique fut, soit le procédé classique, soit le procédé simplifié d'Hecht-Bauer [1].

Les résultats furent les suivants :

1° En employant comme antigène des extraits aqueux de placenta, il fit, avec le sérum de 3 femmes 6 réactions ; il obtint 5 résultats positifs et 1 douteux. (Il s'agissait d'une grossesse au début, d'un avortement de six semaines et d'une femme accouchée à terme.)

2° En employant comme antigène des extraits alcooliques de placenta, il obtint 2 réactions franchement positives, l'une avec le sérum d'une femme en cours d'avortement et l'autre avec le sérum d'une femme présentant une môle hydatiforme. Dans les 5 autres cas, il n'obtint que des réactions très douteuses ou franchement négatives.

3° En employant comme antigène un extrait aqueux préparé avec une môle hydatiforme de six mois (la môle avait séjourné vingt-quatre heures dans le formol), il étudia le sérum de 12 femmes enceintes, avortées ou accouchées. Il obtint 12 réactions négatives.

4° Dans une autre série d'expériences Vayssière se servit comme antigène, de liquide amniotique. Celui-ci était recueilli au cours du travail, chez des femmes saines et chez des albuminuriques ; il fut employé pur, sauf dans 2 cas où il fut dédoublé par adjonction de sérum physiologique.

12 femmes enceintes, avortées ou accouchées donnèrent 9 réactions positives et 3 négatives.

2 femmes non enceintes donnèrent une réaction positive (kyste de l'ovaire) et une réaction négative.

4 hommes donnèrent 3 réactions négatives et une réaction faiblement positive.

Enfin l'examen du sérum, provenant du sang du cordon de 2 nouveau-nés, donna une réaction négative et une réaction positive.

[1] Fieux et Mauriac admettant une diminution du pouvoir hémolysant du sérum de la femme enceinte, repoussent dans ces réactions l'emploi de la méthode de Hecht qui donnerait beaucoup trop de cas positifs erronés.

Tels sont les résultats intéressants, mais un peu confus, que nous avons pu relever dans le travail de Vayssière et qui le conduisent aux conclusions suivantes :

« Il existe dans le sang maternel des anticorps placentaires ou amniotiques, preuves de la défense de l'organisme maternel contre les toxines d'origine fœtale, mais il semble impossible de les déceler d'une manière constante. »

Vayssière attribue les insuccès de cette méthode à la difficulté d'avoir toujours un antigène constant. Il élimine ainsi de ses conclusions toutes les expériences faites avec l'antigène môlaire, celles-ci ne lui ayant fourni que des résultats négatifs. De même parmi les antigènes placentaires et amniotiques il en rejette un certain nombre, les uns parce qu'ils lui ont fourni des réactions trop faibles ou contradictoires, les autres parce qu'ils étaient susceptibles de dévier spontanément le complément sans adjonction du sérum à examiner.

Il est difficile, d'après les seules indications contenues dans ce travail, de faire le départ des réactions à considérer comme bonnes et valables de celles qui ne le sont pas. Certaines de ces confusions ne seraient pas arrivées, si avant de pratiquer les réactions proprement dites, Vayssière avait pratiqué le titrage des produits employés.

A l'étranger des recherches semblables furent effectuées par Leith-Murray, Alessandro Falco, Minassian et Viana, Quintella, Frank et Frankl.

Leith-Murray, utilisa comme antigène des villosités placentaires prélevées soit sur des œufs très jeunes, soit sur des placentas recueillis au cours d'avortement. Ces masses villeuses, découpées, hachées et broyées dans un mortier, servirent à préparer 2 sortes d'extraits alcooliques. La première variété d'extrait était obtenue en faisant agir l'alcool directement sur la bouillie placentaire, la seconde en la faisant agir sur cette même bouillie desséchée et pulvérisée.

Avec un premier antigène il obtint :

9 résultats positifs avec les sérums de 9 femmes enceintes de deux à trois mois et demi.

31 résultats négatifs avec les sérums de 15 femmes arrivées du quatrième au neuvième mois de leur grossesse et de 16 témoins pris chez des femmes non enceintes.

Avec un second antigène, il obtint 2 résultats positifs sur

5 cas, concernant des femmes présentant une grossesse jeune et 22 résultats négatifs chez 22 femmes, dont la grossesse dépassait le troisième mois. 10 femmes non enceintes donnèrent encore 10 résultats négatifs.

Avec un troisième antigène il n'obtint que des résultats négatifs dans 10 cas, dont 4 concernaient des femmes enceintes de moins de trois mois et demi.

Enfin, Murray a préparé toute une série d'antigènes avec des placentas de cinq mois et plus, dont quelques-uns furent prélevés chez des éclamptiques. Il étudia ainsi 43 sérums, dont 2 provenaient d'albuminuriques et 3 d'éclamptiques, il n'obtint que des résultats négatifs.

Cordovel, Punto et Francisco de Assis Nepomuneno ont obtenu des résultats positifs dans les cas de grossesses jeunes (deux à trois mois) et négatifs dans tous les autres cas.

Minassian et Viana, en utilisant comme antigène un extrait aqueux placentaire, ne purent démontrer dans le sérum des femmes enceintes, l'existence d'anticorps placentaires. Ils ont obtenu cependant une réaction très légèrement positive avec le placenta d'une éclamptique, mais cette réaction fut si faible qu'ils ne peuvent en faire état.

Quintella (cité par Falco) semble par contre avoir obtenu de meilleurs résultats en expérimentant avec des placentas jeunes et avec du sérum provenant de femmes peu avancées dans leur grossesse.

Al. Falco a obtenu des résultats qui furent, dit-il, « tout autres qu'encourageants ». Dans 40 examens où il se servit comme antigène d'extraits aqueux placentaires, il n'obtint que des résultats négatifs. Ces sérums provenaient de femmes enceintes ou récemment accouchées et de quelques femmes non gravides servant de témoins. Les résultats furent encore négatifs avec le sérum du sang du cordon.

Il utilisa ensuite comme antigène un placenta atteint de dégénérescence molaire ainsi que le liquide contenu dans les vésicules : tous les résultats furent encore négatifs.

Le liquide amniotique employé comme antigène ne lui donna pas de meilleurs résultats : 12 sérums de femmes enceintes arrivées à des périodes diverses de leur grossesse, 8 sérums de femmes non enceintes et 6 sérums provenant du sang du cordon ne donnèrent encore que des résultats négatifs.

Frank obtint quelques résultats positifs avec des sérums de femmes enceintes, mais il obtint aussi des résultats positifs avec des sérums prélevés sur des hommes.

Frankl en utilisant comme antigène un extrait aqueux placentaire n'obtint avec des sérums humains, que des réactions négatives. Par contre dans une autre série de réactions il examina par la même méthode, des sérums de lapins injectés avec du placenta humain. Il semble avoir dans quelques cas pu observer la déviation du complément, alors que celle-ci ne se produisait pas avec les sérums des lapins non injectés. Mais quelle valeur peut-on accorder à cette expérience puisque, comme le dit le Dr Bar, il est bien difficile, sinon impossible, de séparer ce qui dans ces sortes de réactions appartient à l'hétérogénéité de l'albumine injectée et ce qui appartient à la nature placentaire de cette albumine.

Nous voyons ainsi que les résultats obtenus par ces différents auteurs sont très disparates.

Les uns tels que Chirié et Beauvy, Falco, Minassian et Viana. Frank et Frankl refusent à peu près toute valeur à cette réaction.

Les autres tels que Fieux et Mauriac concluent au contraire en affirmant leur confiance dans la valeur pratique de cette réaction, à la condition toutefois de n'utiliser comme antigène que des placentas provenant de grossesses jeunes et de ne se servir de cette méthode que pour diagnostiquer des grossesses de deux à quatre mois.

Enfin une opinion intermédiaire semble devoir être adoptée par Bar et Daunay, Vayssière, Leith-Murray et Quintella. Mais la proportion de succès varie beaucoup suivant ces auteurs : très faible dans la statistique de Bar et Daunay, elle est un peu plus élevée dans celle de Vayssière et de Leith-Murray. Malgré tout, aucun d'eux n'accorde à cette réaction une valeur pratique pour établir le diagnostic biologique de la grossesse.

Nous avons dit plus haut que nous n'avions pu obtenir que dans une seule expérience, une réaction positive.

*
* *

Quelles peuvent-être les causes des divergences existant entre les expériences de MM. Fieux et Mauriac et les nôtres ? des causes d'ordre technique ?

Des causes d'ordre biologique ? nous voulons dire, des réactions se produisant au cours de l'expérience et venant la troubler ?

Étudions ces deux ordres de cause d'erreur.

I. **Causes d'ordre technique.** — Le procédé que nous avons suivi ne diffère de celui utilisé par Fieux et Mauriac que par les quelques détails suivants :

1° Pour chaque nouvelle série de réactions, Fieux et Mauriac utilisaient un sérum hémolytique nouveau. De notre côté nous ne mettions en ampoules qu'une petite quantité de sérum hémolytique. Nous le conservions à la glacière et à l'abri de la lumière. Nous l'utilisions dans la quinzaine.

Des dosages pratiqués à plusieurs jours d'intervalle nous ont montré que ce sérum conservait le même pouvoir hémolytique. C'était du reste le même qui servait à M. Daunay dans ses réactions de Wassermann et jamais en pratiquant celles-ci, il n'a pu observer d'erreurs imputables à l'emploi d'un sérum hémolytique trop ancien.

2° Notre mode de préparation de l'antigène est identique au procédé indiqué par Fieux et Mauriac. Dans quelques expériences nous nous sommes servi, en plus, d'extraits de placentas lavés dans l'eau distillée, tels qu'ils étaient préparés pour la méthode de dialyse. Les résultats obtenus avec ces extraits furent tous négatifs. Nous n'en avons pas fait mention dans nos résultats.

Ces points de technique tout à fait secondaires ne peuvent guère expliquer les différences dans les résultats obtenus.

II. **Causes d'ordre biologique.** — Dans les expériences semblables à celles que nous étudions, il existe certains faits d'ordre biologique susceptibles de faire varier et de modifier le sens de la réaction. Ces faits peuvent tenir soit à des propriétés spéciales des antigènes ou des sérums examinés soit à la nature même de la réaction.

I. Antigènes. — L'antigène placentaire employé en macération aqueuse est, comme nous l'avons vu plus haut, susceptible de dévier spontanément le complément.

Dans les premiers essais que nous avons pratiqués, nous

avons pu constater plusieurs fois ce fait très nettement. On peut cependant éviter cette cause d'erreur en dosant au préalable les quantités respectives de complément, d'antigène et de sérum hémolytique que l'on doit utiliser. Le procédé indiqué par Fieux et Mauriac répond à ce but.

II. Sérums a examiner. — Pour Bar et Daunay, le sérum de la femme enceinte peut être très facilement hémolytique pour les globules rouges de mouton. En effet, dans les cas où la réaction est négative, il n'est pas rare d'observer dans les tubes où l'on a ajouté le sérum à examiner une hémolyse plus rapide et plus complète, que dans les tubes témoins contenant la même dose d'antigène, sans sérum.

On sait, en effet, que les sérums humains peuvent renfermer une proportion variable et parfois élevée d'ambocepteur hémolytique pour les globules rouges de mouton (Debains). Dès lors tout se passe comme si l'on avait un excès de sérum hémolytique. On pourrait parer à cet inconvénient en adoptant par exemple la technique proposée par Debains pour la réaction de Wassermann (emploi de globules rouges de bœuf pour lesquels le sérum humain ne renferme pas d'ambocepteur hémolytique.)

Fieux et Mauriac affirment, au contraire, que le pouvoir hémolysant du sérum de la femme enceinte pendant les premiers mois de la gestation est nul ou très faible.

Ils lui attribuent en plus le pouvoir de dévier spontanément le complément. En effet dans certaines réactions de Wassermann pratiquées pour la recherche de la syphilis chez des femmes enceintes, ils ont pu remarquer que le tube témoin contenant, sérum à examiner, complément et système hémolytique, n'hémolysait pas, bien qu'il ne contint pas d'antigène. Ils comparent cette propriété à celle que Bar et Daunay avaient observée dans le sérum des nouveau-nés, des ictériques et des éclamptiques. Bar et Daunay attribuèrent ce pouvoir anti-hémolytique à l'action des pigments biliaires. Mais dans les cas rapportés par Fieux et Mauriac les sérums avaient conservé leur coloration normale et ne paraissaient nullement surchargés en pigments. Aussi Fieux et Mauriac admettent qu'il s'agit d'une propriété particulière du sérum de la femme enceinte. Celui-ci présente, disent-ils, un pouvoir hémolysant diminué et peut-être un certain pouvoir anti-hémolytique.

De notre côté, nous avons pu noter des réactions identiques. Dans 3 cas, et nous avons noté sur le tableau (voy. p. 48), ces réactions douteuses, nous avons vu le tube n° 3 hémolysé complètement alors que les tubes 1 et 2 présentaient une hémolyse incomplète mais égale. On peut expliquer ce fait en attribuant à ces sérums un certain pouvoir anti-hémolytique.

Enfin la nécessité de chauffer les sérums à 56° pour les inactiver ne va pas sans inconvénient. La sensibilisatrice peut être plus ou moins altérée à cette température, d'autant plus que l'on n'emploie que des sérums très pauvres en anticorps spécifiques. Il s'agit là comme le dit le Pr Bar, d'une réaction *d'ordre physiologique et par suite d'une intensité peu comparable à celle des réactions pathologiques violentes nées par exemple de la présence dans l'organisme d'un agent microbien.*

Le procédé décrit par Debains, permettrait peut-être d'éviter cette cause d'erreur. Il évite le chauffage du sérum en utilisant l'alexine contenue dans le sérum humain. Cette alexine ne possède en effet qu'une très faible action hémolytique.

Nous nous proposions de faire un certain nombre de réactions en suivant cette méthode, lorsque par suite de la guerre nous dûmes interrompre ces recherches.

III. Enfin si nous poussons plus loin cette discussion et si nous essayons de préciser la nature même de la réaction, en nous en tenant aux recherches des auteurs qui ont obtenu des résultats affirmatifs, nous sommes encore loin d'être fixés.

On sait que la réaction de Wassermann peut être obtenue avec des antigènes qui n'ont aucune spécificité. Ce sont soit des extraits d'organe ne provenant pas de sujets syphilitiques, soit des substances chimiques comme la lécithine ou d'autres lipoïdes.

En serait-il de même pour la réaction de déviation du complément appliquée à la grossesse ?

Dans leur premier mémoire, Fieux et Mauriac se demandent si l'anticorps qu'ils ont trouvé est bien spécifique de l'antigène placentaire ou si, « de même que certains ne veulent voir dans l'anticorps de la réaction de Wassermann qu'un produit de la désintégration des tissus par le spirochète, on ne peut considérer le pseudo-anticorps de la grossesse, comme le résidu des tissus maternels détruits par les villosités » et trouvé par eux dans la

grossesse. Enfin la production de l'anticorps pourrait aussi bien dépendre du corps jaune « dont la période d'activité présente un parallélisme frappant avec la présence dans le sang de la femme enceinte de l'anticorps antivilleux ».

Ce sont là des hypothèses que rien ne vient encore confirmer. Cependant nous trouvons des arguments en faveur de la *non spécificité* de cette réaction dans les deux faits suivants.

1° *Le placenta est susceptible de fournir un antigène de valeur moyenne pour la recherche de la syphilis par la méthode de Wassermann.*

En effet Leith-Murray a montré que les antigènes placentaires qu'il a utilisés dans ses réactions faites dans le but de déceler la grossesse, pouvaient quelquefois dévier le complément en présence d'un sérum provenant d'un syphilitique.

Ainsi un antigène qui lui avait fourni de bons résultats pour les réactions de grossesse, mis en présence de 6 sérums provenant de malades atteints de syphilis très marquée lui a donné un résultat nettement positif. Un autre antigène préparé avec un placenta d'éclamptique à terme et essayé en présence de 8 sérums syphilitiques lui a donné 3 résultats positifs.

Or ces deux antigènes avaient été préparés avec deux placentas provenant de femmes ne présentant aucune trace de syphilis.

Peut-être pourrait-on expliquer ces réactions par la présence, dans les extraits alcooliques placentaires d'une certaine, quantité de lipoïdes (lécithine par exemple.) On sait, en effet, que le placenta présente une teneur élevée en lipoïdes et que, d'autre part, en présence de lécithine, les sérums syphilitiques peuvent dévier le complément.

La réaction est-elle plus spécifique lorsque le même antigène est employé en présence du sérum d'une femme enceinte dans le but de déceler la grossesse ?

Une partie de la réponse faite à cette question se trouvera dans le fait suivant :

2° *Des réactions positives peuvent être obtenues chez la femme enceinte par la méthode de déviation du complément, avec d'autres antigènes que l'antigène placentaire.*

Nous n'insistons pas ici sur les réactions positives obtenues par quelques auteurs avec des antigènes de provenance fœtale (amnios, vésicules molaires, fœtus, etc.). Mais de plus, Falco

utilisant comme antigène des extraits alcooliques de corps jaune obtint des réactions positives avec des sérums de femmes enceintes et des réactions négatives avec des sérums de femmes non enceintes. Ces résultats peuvent être comparés à ceux obtenus antérieurement par Pottet et qui semblent du même ordre. Mais là n'est pas le point intéressant.

Falco observa encore que les résultats ne changeaient pas, si au lieu d'employer comme antigène un extrait alcoolique de corps jaune, on utilisait simplement de l'alcool au même titre que dans les extraits.

Il se servit donc comme antigène d'une dilution à 26 p. 100 d'alcool à 95° et pratiqua de cette manière la réaction de déviation du complément dans 117 cas.

Or l'examen du sérum de 50 femmes enceintes lui donna 41 résultats positifs.

L'examen du sérum de 10 accouchées lui donna 5 résultats positifs chez des femmes accouchées depuis moins de huit jours et 5 résultats négatifs chez des femmes ayant dépassé le 8e jour des suites de couches.

L'examen du sérum du sang du cordon lui donna 20 résultats négatifs sur 20 cas examinés.

L'examen du sérum de 47 femmes non enceintes lui donna 31 résultats négatifs et 16 positifs.

De plus ces derniers furent obtenus principalement avec des sérums de tuberculeuses, de cancéreuses ou de femmes en cours de menstruation. Or les réactions biologiques du sérum de ces malades se rapprochent beaucoup de celles présentées par le sérum des femmes enceintes. Comme pour ces dernières la teneur de leur sérum en lipoïdes est nettement augmentée.

Falco pense que ces réactions, en apparence paradoxales, dépendent soit d'une augmentation dans la teneur du sérum en lipoïdes, soit d'une modification des propriétés physico-chimiques du milieu, provoquée par l'action de l'alcool.

Ce ne sont là évidemment que des hypothèses mais ces expériences tendent à faire admettre que des réactions de déviation du complément positives peuvent être obtenues avec des antigènes non spécifiques : ces réactions pouvant provenir uniquement des modifications physiques ou chimiques déterminées dans le sérum par la grossesse.

Nous ne pouvons discuter plus longuement ces diverses hypothèses qui demanderaient toutes de plus amples vérifications. Mais ces différents faits nous permettent de reconnaître combien sont multiples les facteurs susceptibles de faire varier le sens de cette réaction.

D'autre part, cette réaction nous paraît si faible, si difficile à obtenir et si complexe, qu'il suffit soit d'une erreur de technique des plus minimes, soit même des réactions secondaires auxquelles nous venons de faire allusion pour la masquer ou même la dénaturer complètement.

Cela dit : concluons que *les résultats que cette méthode nous a fournis au laboratoire de la Clinique Tarnier, sont trop médiocres pour que nous puissions lui attribuer une grande valeur comme méthode de diagnostic biologique de la grossesse.*

CHAPITRE VI

LES FERMENTS PROTÉOLYTIQUES ANTIPLACENTAIRES (MÉTHODE DE LA DIALYSE D'ABDERHALDEN)

Dès 1910, Abderhalden avait attiré l'attention sur la présence dans le sérum des femmes enceintes de ferments protéolytiques spécifiques des albumines placentaires.

Par des méthodes ingénieuses, méthode optique et méthode de dialyse, il a pensé pouvoir mettre en évidence ces ferments.

Le principe de la méthode d'examen imaginée par Abderhalden repose sur l'étude des réactions de défense de l'organisme contre l'introduction de substances étrangères dans le sang. Les résultats qu'elle apporte tendent même à solutionner en partie ce problème.

Tout aliment est une substance étrangère pour l'organisme qui l'absorbe. Or, Abderhalden admet qu'avant de pénétrer dans la circulation, tout aliment doit être décomposé et être ramené à ses éléments de synthèse. Le rôle capital de la digestion est la décomposition des aliments en leurs éléments les plus simples. Tout corps de structure compliquée doit perdre ainsi dans les diverses réactions de la digestion ses caractères initiaux qui lui constituaient une spécificité. Les éléments simples, libérés, deviennent capables d'entrer dans de nouvelles combinaisons. Ils participent alors à la formation de nouveaux corps qui, présentant les caractères spécifiques de l'organisme, pourront servir à la reconstitution de ses substances protoplasmiques ou nucléaires. Ce « travail de démolition » qui représente l'œuvre de la digestion (Abderhalden) est exécuté par les ferments issus des cellules du tube digestif, et des glandes qui lui sont annexées.

Mais si les substances étrangères alimentaires ou autres au lieu d'être décomposées dans le tube digestif pénètrent directe-

ment dans la circulation sanguine, comment l'organisme se défend-il, comment peut-il assimiler de telles substances ?

Ce point fut étudié par Weinland en 1907. Cet auteur injecta à des chiens du saccharose et put constater que de la dextrose circulait après quelques heures dans le sang des animaux injectés. Comme il n'existe normalement dans le sang aucun ferment susceptible de provoquer ce dédoublement, il faut admettre que l'injection de saccharose peut déterminer la production d'un ferment capable de le décomposer. Abderhalden est arrivé au même résultat d'une manière un peu différente : le sucre de canne ne réduit pas la liqueur de Fehling, mais ses produits de dédoublement ont une action réductrice très nette. Abderhadlen a mis en présence une solution de saccharose et du sérum de chien. Après avoir laissé ce mélange quelques heure à l'étuve à 37°, il en a recherché le pouvoir réducteur. Celui-ci presque nul lorsque le sérum provenait de chiens normaux, était assez accusé si le sérum provenait d'un chien à qui l'on avait antérieurement injecté une certaine quantité de sucre de canne. Il existait donc dans le sang de l'animal injecté un ferment capable de décomposer le sucre de canne en des éléments plus simples pouvant réduire la liqueur de Fehling.

Ce dédoublement du sucre de canne put encore être vérifié par l'examen du mélange au polarimètre. On put, en effet, noter une déviation progressive vers la gauche du plan de polarisation de ce mélange à mesure que le saccharose était décomposé. Cette dernière expérience a servi de base à la création de la méthode optique.

Abderhalden obtint les mêmes résultats en étudiant les réactions qui se produisaient à la suite des injections d'autres hydrates de carbone (lactose, inuline, etc...). Des recherches d'une technique plus délicate lui fournirent encore des résultats semblables pour les graisses.

La notion de ces réactions de défense devait prendre une valeur encore plus importante lorsque Abderhalden put démontrer la formation dans le sérum de ferments protéolytiques succédant à des injections de substances albuminoïdes. Heilner, le premier, avait pu constater que la séralbumine injectée sous la peau était décomposée par un ferment protéolytique qui prenait naissance après l'injection. Abderhalden put ensuite établir que les albuminoïdes injectés dans le sang d'un animal y

étaient ramenés à l'état d'éléments plus simples et se trouvaient successivement tranformés en peptones et en acides aminés. Il put démontrer ce fait par la méthode optique et par la méthode de dialyse :

1° **Par la méthode optique.** — Si l'on met en présence : 1° de de l'albumine et 2° du sérum d'un animal normal, le mélange dévie d'un certain nombre de degrés le plan de polarisation. Mais les deux éléments formant ce mélange restant intacts, la déviation une fois obtenue ne varie plus. Si on emploie au contraire le sérum d'un animal à qui on aura injecté antérieurement de l'albumine, on assistera en lisant d'heure en heure l'échelle du polarimètre à une modification du plan de polarisation. C'est qu'en effet la constitution physique et chimique du mélange maintenue à 37° dans l'intervalle des lectures, se sera modifiée du fait de l'action sur l'albumine d'un ferment protéolytique, provoqué par l'injection antérieure de cette albumine dans le sang.

2° **Par la méthode de dialyse.** — C'est en étudiant ces réactions qu'Abderhalden en conçut l'idée. Une albumine mise en présence d'un sérum contenant un ferment protéolytique est attaquée et digérée. Elle est transformée partiellement en peptones et en acides aminés. Si l'on place le mélange dans un appareil de dialyse, les peptones et les acides aminés étant dialysables pourront être recherchés dans le dialysat. Et, en effet, les sérums qui se sont montrés actifs au polarimètre attaquent les albumines sur lesquelles on les fait agir dans le dialyseur. Abderhalden le prouva en démontrant l'existence dans le dialysat d'un mélange de peptones et d'acides aminés. Tel est le principe de la méthode de dialyse.

Par ces procédés, en apparence très simples, Abderhalden donnait donc aux médecins le moyen de contrôler la réalité des réactions de défense de l'organisme contre toutes les albumines étrangères. Or, toutes les albumines contenues dans le sang doivent présenter les caractères spécifiques des éléments du sang. Toutes celles qui ne répondent pas à ces conditions doivent être considérées comme des albumines étrangères au sang. Chaque espèce animale a ainsi sa spécificité; les individus d'une même espèce présentent au point de vue de leurs albu-

mines une spécificité individuelle ; dans un même individu, les albumines des viscères, chargés d'une fonction sécrétoire, bien que présentant les caractères biologiques fondamentaux des albumines de l'espèce, ceux déjà plus restreints des albumines de l'individu, présentent encore d'autres caractères particuliers dus à l'activité sécrétoire spéciale de l'organe. Ainsi toutes ces albumines se différencient de l'albumine spécifique du plasma sanguin ; elles se comportent dans ce plasma comme des albumines étrangères.

Un organe, une cellule ne doivent laisser leurs produits de sécrétion passer dans le plasma qu'après les avoir suffisamment décomposés. De même que les aliments, ces produits doivent, avant de pénétrer dans le sang, être ramenés à leurs éléments simples. Ce n'est qu'après avoir subi cette série de dédoublements qu'ils pourront entrer dans de nouvelles combinaisons, alors qu'ils seront pourvus de tous les caractères spécifiques appartenant aux éléments du sang.

Si un organe sécréteur est malade, il déverse dans le sang des albumines qui se comportent comme des substances étrangères au plasma. Elles présentent ce caractère soit parce qu'elles ne sont pas suffisamment décomposées, soit parce qu'elles résultent de réactions de dédoublement anormales sur des tissus anormaux. Dans ces deux cas, leur présence dans le sang y détermine l'apparition de ferments de défense capables de les attaquer.

Ce sont ces ferments de défense dont les travaux d'Abderhalden prétendent démontrer l'existence. Abderhalden a de plus essayé d'établir la spécificité de leur action et leur affinité pour telle ou telle variété d'albumine donnée étrangère au plasma.

Mais l'action de ces ferments avait déjà été entrevue par d'autres auteurs. Ce sont ces ferments qu'en réalité Heilner identifiait aux substances protectrices formées dans le sérum au cours de l'immunisation contre les processus infectieux. Ces substances avaient pour rôle de protéger l'organisme et Heilner les avait désignées sous le nom d'immuno-ferments. Abderhalden les décrit sous le nom de ferments protecteurs ou ferments de défense et emploie successivement les deux mots de *Schutzfermente* et *Abwehrfermente*.

On comprend que les travaux du physiologiste de Halle aient si vivement attiré l'attention du monde médical. Ils semblent

apporter aux médecins le moyen d'étudier pratiquement, dans la genèse des maladies, le rôle de la spécificité des albumines (depuis les albumines microbiennes jusqu'aux albumines pathologiques provenant d'un viscère malade), et celui des moyens de défense de l'organisme. Cette étude conduit à celle du double problème de la genèse de la maladie et de l'immunité, que celle-ci soit fugace, d'une certaine durée ou permanente.

*
* *

L'application de ces théories au diagnostic de la grossesse n'est, à vrai dire, qu'un épisode dans l'histoire des tentatives faites de tous côtés pour mettre en lumière le mécanisme, la nature de ces processus généraux et il était vraiment tout naturel que les conclusions du physiologiste de Halle fussent appliquées immédiatement à l'étude des réactions de défense produites dans le sérum maternel par l'action du syncytium. La gestation ne constitue-t-elle pas le seul état physiologique au cours duquel des substances, sinon étrangères à l'organisme tout au moins étrangères au sang, pénètrent normalement dans la circulation générale? La grossesse doit ainsi permettre d'étudier *l'action réciproque dans un être vivant et normal de deux albumines vivantes et normales provenant d'individus différents mais de même espèce.*

En effet, nous avons vu dans le premier chapitre de cette thèse le syncytium baignant directement dans le plasma maternel et former par places de véritables masses syncytiales prêtes à se détacher. Nous avons rappelé les travaux de Schmorl et de Veit qui décrivent la déportation de ces masses syncytiales entraînées dans les sinus utérins puis dans la circulation maternelle. Nous avons ensuite étudié les diverses réactions proposées pour déceler chez la mère la formation d'anticorps dirigés contre cette albumine étrangère.

Or les travaux d'Abderhalden se rattachent à ces faits. Ils marquent simplement une nouvelle étape dans l'étude des réactions qui se produisent entre la mère et le fœtus. Le passage dans la circulation maternelle, des éléments fœtaux et peut-être aussi le passage d'autres produits dus à des phénomènes de dégénérescence résultant des échanges cellulaires au niveau de l'œuf, ne doivent-ils pas y déterminer, comme le ferait une injection

d'albumines étrangères, la production d'un ferment protéolytique? Si ce ferment existe ne doit-il pas être de ceux qu'Abderhalden regarde comme spécifiques et ne doit-il pas être spécifique des albumines placentaires. Les travaux d'Abderhalden montrent que si le syncytium seul permet au fœtus de se nourrir aux dépens des albumines maternelles, l'organisme maternel peut se défendre aussi contre les albumines provenant de l'œuf, en produisant un ferment protéolytique actif sur ces albumines.

La recherche de ce ferment dans le sérum d'une femme soupçonnée de grossesse peut se faire suivant les deux méthodes décrites par Abderhalden (méthode optique et méthode de dialyse). La mise en évidence du ferment au moyen de l'une de ces méthodes permet ainsi d'affirmer la grossesse.

La première publication d'Abderhalden appliquant ces données au diagnostic de la grossesse date de 1910. Depuis, la technique de ces méthodes s'est précisée. D'autres auteurs et lui-même, se basant sur la spécificité absolue des ferments protecteurs, les ont étudiées dans diverses affections. En faisant varier les albumines et les tissus mis en expérience, ils se sont servi de ces méthodes pour le diagnostic du cancer, de la tuberculose, de certaines affections du système nerveux, etc.

Actuellement on peut considérer ces méthodes comme des méthodes générales permettant de déceler dans l'organisme la présence des albumines étrangères.

Nous nous bornerons à étudier dans ce chapitre l'application de la méthode de dialyse à la grossesse.

J'ai, sous la direction de mon maître, M. le professeur Bar, entrepris dans son laboratoire des recherches sur le point particulier visé tout d'abord par Abderhalden; c'est-à-dire la réalité des ferments de défense antiplacentaires chez la femme enceinte[1]. J'ai eu recours à la méthode de la dialyse.

Je dirai :

1° La technique que j'ai suivie;

2° Les résultats que j'ai obtenus dans la grossesse normale et dans la grossesse pathologique. Je les comparerai à ceux des autres auteurs;

1. Les résultats des premières recherches que j'ai faites sur ce point ont été publiées dans les *Archives mensuelles d'Obstétrique et de Gynécologie*, mars 1914, p. 259 et suiv.

3° Les raisons qui peuvent expliquer certains insuccès que j'ai obtenus et que je discuterai.

I

TECHNIQUE

La recherche du ferment antiplacentaire par la dialyse consiste à mettre en évidence dans le sérum d'une femme un ferment capable de décomposer l'albumine placentaire, et rien que cette albumine, en produits élémentaires plus simples (peptones, acides aminés). Pour arriver à ce but, on place dans un cône dialyseur l'albumine placentaire et le sérum. On laisse dix-sept heures environ ce mélange à l'étuve à 37°. Si le sérum contient le ferment protéolytique recherché, les albumines sont transformées en peptones, acides aminés, etc. Ces produits passent seuls à travers la membrane dialysante; il suffit de les rechercher au moyen du biuret ou de la ninhydrine dans le dialysat : leur présence dans ce liquide permet de déclarer la réaction positive. Théoriquement, cette méthode semble donc être des plus simples.

Dès les premiers temps, Abderhalden et ses collaborateurs s'étaient appliqués à répéter ces expériences et avaient présenté le procédé comme d'application très facile.

Simples étaient les réactions; simple le phénomène de la dialyse; aisée et sûre devait être et était la lecture des résultats.

La pratique montra que le procédé de la dialyse nécessitait de telles précautions qu'il devait au contraire être considéré comme une expérience de technique très délicate, où la moindre faute rendait le résultat critiquable?

En faut-il donner des preuves?

Dès les premiers jours, MM. Bar et Daunay ont voulu répéter à la clinique Tarnier les expériences d'Abderhalden. Les résultats qu'ils ont obtenus dans ces premieres expériences furent des plus indécis.

Sur 68 femmes enceintes dont le sérum fut examiné, ils trouvèrent 54 résultats positifs et 14 résultats négatifs.

Sur 28 femmes non enceintes, ils trouvèrent 14 résultats négatifs.

Mais la technique était alors indécise. Les organes insuffisamment préparés contenaient encore du sang; certaines règles de manipulation n'étaient pas appliquées.

C'est à ce moment que vint à la Clinique Tarnier un médecin anglais, M. Hendry, qui avait travaillé dans le laboratoire du professeur Abderhalden, à Halle. Lui-même avait éprouvé, en collaboration avec Schlimpert, à Fribourg, de nombreux insuccès. Ce n'est qu'après avoir appris la technique exacte auprès d'Abderhalden, après s'être appliqué à changer l'eau qui servait au lavage de ses placentas et à laquelle il attribuait un degré hydrotimétrique trop faible, qu'il parvint à de meilleurs résultats. M. Hendry venait, au moment où il arrivait à Paris, de collaborer avec Schlimpert à un article paru dans la *Münchener Medizinische Wochenschrift* où il apportait un grand nombre de cas favorables à la méthode. Il eut l'obligeance de nous indiquer les points défectueux de notre technique. Il nous mit au courant de certains détails employés par Abderhalden. Nos résultats restèrent cependant encore très confus.

C'est alors qu'avec M. Daunay, je fus envoyé par mon maître, M. Bar, à Halle.

Quoique qu'on ait pu dire, et l'exemple que je citais tout à l'heure de l'influence du degré hydrotimétrique de l'eau le prouve, la technique de cette méthode est délicate. Aussi on ne peut que s'étonner en lisant les travaux qui se sont multipliés en Allemagne et où les résultats étaient immuablement conformes aux prévisions, à une époque où le matériel (dialyseur), les réactifs et les procédés dont il était fait usage ne permettaient d'obtenir que des résultats assez inconstants. Toute une série de mémoires semblent donc ne pouvoir être retenus soit parce que les insuccès observés sont attribuables à un matériel imparfait ou à des fautes de technique, soit parce qu'une série trop ininterrompue de réussites nous apparaît comme la conséquence d'interprétations erronées.

Aujourd'hui, bien que la perméabilité des dialyseurs soit encore très souvent inégale, nous savons mieux les éprouver; nous sommes mieux avertis de l'importance d'opérer dans d'excellentes conditions d'asepsie, nous savons mieux préparer le placenta et, malgré certaines imperfections, le procédé peut être considéré comme pratique.

Voici donc comment nous avons opéré, nous attachant à

suivre avec exactitude les indications données par Abderhalden.

Matériel. — Le matériel nécessaire est le suivant :

1° De la verrerie.

2° Des cônes à dialyse.

3° Un réactif (ninhydrine ou biuret).

4° Du tissu placentaire bien lavé et coagulé.

5° Des sérums frais bien centrifugés et dépourvus de toute trace d'hémoglobine.

1° Verrerie. — Nous nous sommes toujours servi du matériel de verrerie suivant.

Il se compose de :

a) Quelques séries de petites fioles d'Erlenmeyer numérotées de 1 à 25 et marquées d'un trait à 20 centimètres cubes.

b) Pipettes graduées de 10 centimètres cubes, de 2 centimètres cubes et de 1 centimètre cube.

c) Des tubes à essais en verre de Bohême numérotés et marqués d'un trait à 10 centimètres cubes.

Toute la verrerie employée doit être rigoureusement propre.

Au début, nous nous étions contentés de laver avec soin ces diverses pièces ; depuis plusieurs mois, nous les faisons stériliser (fioles, pipettes, tubes, etc.) après le lavage, afin que les phénomènes de dialyse se passent dans un milieu rigoureusement aseptique.

2° Les cônes dialyseurs. — Au début de ses expériences, Abderhalden s'est servi comme membrane dialysante de fragments de vessie de poisson.

En 1914, on trouvait dans le commerce des cônes tout préparés (marque Schleicher et Schüll à Düren). On en trouvait de deux dimensions, les uns, les plus anciens, de 10 centimètres de haut ; les autres de 5 centimètres, répondant au n° 579 A (le calibre et l'épaisseur des deux séries sont identiques).

Ces cônes doivent être imperméables à toute trace d'albumine et avoir tous la même perméabilité a la peptone. On doit avant toute expérience en faire l'essai.

A. *Essai à l'albumine.* — Nous faisons tremper les cônes pendant quelques heures dans de l'eau distillée et bouillie froide, puis nous les faisons bouillir une demi-minute dans de l'eau distillée.

On met ensuite chaque cône dans une petite fiole d'Erlenmeyer vide. On verse dans le cône, au moyen d'une pipette, 2 cm^3, 5 d'une solution d'albumine fraîche.

(Cette solution est obtenue en mélangeant 5 centimètres cubes de blanc d'œuf frais à 100 centimètres cubes d'eau distillée. Solution à 5 p. 100. On agite fortement pour rendre homogène la solution.)

On doit prendre le plus grand soin pour éviter de laisser tomber en dehors du cône ou à sa partie externe une goutte de cette solution. La moindre trace d'albumine sur sa paroi pourrait fausser le sens de la réaction.

Le cône étant ainsi rempli jusqu'au 1/6 de sa hauteur, nous le portons sous un robinet d'eau distillée bouillie, au moyen d'une pince flambée qui en obture l'orifice. Nous le rinçons sous le jet du robinet.

Le cône est placé ensuite dans une nouvelle fiole d'Erlenmeyer, dans

laquelle on aura versé au préalable 20 centimètres cubes d'eau distillée. On ajoute quelques centimètres cubes de toluol : 1° au-dessus de la solution d'albumine, dans l'intérieur du cône ; 2° au-dessus du liquide extérieur au dialyseur contenu dans le flacon dans lequel il baigne.

Cette double couche de toluol a pour but de protéger, pendant le passage à l'étuve, les albumines contenues dans le cône contre l'action des germes ou des ferments extérieurs.

Cette couche doit être suffisante, car pendant le passage à l'étuve il se produit une évaporation intense du toluol, et pour que la réaction conserve sa valeur, il faut qu'il reste une petite quantité de toluol à la surface des deux liquides au moment où on sort le cône de l'étuve.

Les fioles ainsi préparées sont placées à l'étuve à 37° pendant dix-sept ou dix-huit heures (de seize à vingt-quatre heures). Récemment, Abderhalden a recommandé de recouvrir chaque dialyseur d'une plaque de verre pour en obtenir une fermeture plus hermétique. Nous nous servons actuellement d'un capuchon en caoutchouc facile à stériliser, pour en obturer complètement l'orifice.

Pour rechercher ensuite dans le liquide la présence de l'*albumine*, nous procédons de la manière suivante :

On prélève 10 centimètres cubes du dialysat à l'aide d'une pipette et on les verse dans un tube à essai soigneusement rincé.

On doit prélever avec la pipette une quantité légèrement supérieure aux 10 centimètres cubes nécessaires, car on aspire forcément quelques gouttes de toluol ; il faut les laisser se réunir dans le haut de la pipette et éviter de les verser dans le liquide en expérience.

Il faut naturellement avoir une pipette pour chaque dialysat à analyser.

Sur ces 10 centimètres cubes prélevés, nous recherchons l'albumine par la *réaction du Biuret*. Elle se pratique de la manière suivante :

On verse dans le tube à essai 2 cm^3, 5 d'une solution de lessive de soude à 33 p. 100 et on y ajoute, en laissant couler lentement le long de la paroi du verre, 1 centimètre cube d'une solution très diluée de sulfate de cuivre (solution à 1/500 par exemple). L'addition de la lessive de soude détermine fréquemment la formation d'un trouble blanchâtre qui peut disparaître par agitation. Ce trouble ne gêne en rien la réaction.

Il se forme bientôt dans la partie supérieure du tube un anneau. Si le dialysat ne renferme aucune trace d'albumine, l'anneau reste bleu-vert. S'il existe la moindre trace d'albumine, il se produit sous cet anneau vert un second anneau violet rose, dont la coloration diffuse bientôt dans le liquide.

Lorsqu'il existe du toluol à la partie supérieure du liquide, l'anneau prend au bout d'un certain temps une coloration brun noirâtre.

Les résultats peuvent être lus immédiatement, mais dans certains cas, il peut être préférable, d'après Abderhalden, d'attendre quelque temps (quinze à trente minutes) avant d'en faire la lecture.

La réaction du biuret est extrêmement sensible, mais elle demande parfois un œil exercé pour juger d'une différence de couleur souvent fort minime. La ninhydrine, qui est un réactif très sensible des produits de désintégration des albumines, donnerait des résultats moins nets et moins précis en présence de certaines variétés d'albumine à molécules compliquées.

On a proposé de remplacer dans cette expérience la solution d'eau albumineuse par du sérum sanguin ; il ne semble pas y avoir avantage à cette substitution.

Une fois l'imperméabilité des cônes à l'albumine reconnue, nous avons coutume de les marquer par quelques encoches sur leur bord libre, et nous procédons à leur lavage.

Lavage des cônes dialyseurs. — Nous procédons de la manière suivante :

1° Lavage à l'eau ordinaire en renouvelant fréquemment l'eau contenue à l'intérieur du cône.

2° Les cônes sont mis à tremper pendant quelques heures dans l'eau courante,

3° Ils sont ensuite passés dans trois cuvettes différentes d'eau distillée.

4° On les fait bouillir une demi-minute dans l'eau distillée. On nous avait enseigné à Halle de les faire bouillir de une à trois minutes. Dans plusieurs articles plus récents, Abderhalden a pensé qu'il était préférable de réduire le temps d'ébullition. Il recommande actuellement de ne les laisser que trente secondes dans l'eau bouillante.

Les cônes sont donc jetés dans l'eau bouillante. Une fois le temps d'ébullition terminé, ils sont replacés dans l'eau distillée stérilisée froide.

On ne doit plus dès lors les toucher qu'avec une pince flambée.

On pratique sur le cône dialyseur ainsi lavé la seconde épreuve.

B. *Essai à la peptone.* — *Les cônes dialyseurs doivent présenter une perméabilité égale et moyenne à la peptone* et aux autres produits de désintégration des albumines.

L'expérience est disposée comme précédemment et nous versons dans chaque cône 2 cm³, 5 d'une solution aqueuse à 1 p. 100 de peptone de soie.

On doit veiller rigoureusement à ne pas laisser tomber la moindre trace de peptone sur la surface externe du cône ou dans le liquide extérieur : il faut éviter de toucher le cône avec la pipette.

Le cône doit être rincé après cette opération, comme précédemment (voir essai à l'albumine), puis il est placé dans la fiole d'Erlenmeyer contenant les 20 centimètres cubes d'eau distillée ; on verse du toluol à l'intérieur et à l'extérieur du cône et l'on met le tout pendant dix-sept heures à l'étuve à 37°.

Le cône retiré, on recherche les peptones et lee acides aminés dans le dialysat.

Recherche des peptones et des acides aminés. — 10 centimètres cubes du dialysat sont prélevés dans la fiole d'Erlenmeyer à l'aide d'une pipette et toujours en évitant le plus possible de verser du toluol, on transvase le liquide dans le tube à essai.

On y ajoute 0 cm³, 2 d'une solution à 1 p. 100 de ninhydrine (on peut placer dans le tube un petit morceau de bois sec stérilisé, de manière à régulariser l'ébullition et l'on fait bouillir à gros bouillon sur la flamme d'un bec Bunsen, pendant une minute exactement.

L'ébullition doit être prolongée, régulière et assez forte. Le mieux est de maintenir au début le tube dans le milieu de la flamme et sur les côtés dès que l'ébullition est commencée. Il faut éviter la projection hors du tube d'une quantité quelconque de liquide pour en éviter toute déperdition.

La présence de peptones ou d'acides aminés se reconnaît à la teinte violette que prend le liquide quelque temps après l'ébullition.

Cette teinte est quelquefois assez lente à apparaître, de sorte qu'on ne doit lire les résultats qu'au bout d'une demi-heure.

Il peut arriver que quelques cônes soient très perméables à la peptone, leur dialysat donnant une coloration violet foncet, alors que d'autres le sont à peine. Ces deux catégories de cônes doivent être éliminées : il ne faut

conserver pour les expériences suivantes que les cônes qui présentent une *perméabilité moyenne et égale.*

Cet essai peut être pratiqué d'une manière un peu différente.

Il suffit de mettre dans le cône 1 gramme de blanc d'œuf fortement coagulé en présence de quelques centimètres cubes de suc gastrique. Il se produit une digestion de l'albumine et la formation de peptones.

Les cônes ainsi éprouvés et reconnus bons sont ensuite lavés comme nous l'avons expliqué précédemment et conservés dans de l'eau distillée bouillie ou stérilisée à laquelle on aura ajouté quelques gouttes de chloroforme et que l'on recouvrira d'une couche de toluol.

Les cônes sont alors prêts à être employés. Mais il faut se rappeler qu'avant et après chaque expérience on doit procéder à leur lavage suivant la technique déjà décrite. Ils peuvent servir plusieurs fois, mais il est nécessaire de vérifier de temps en temps leur perméabilité à la peptone et leur imperméabilité à l'albumine.

Nous insistons sur ce fait que le lavage des cônes doit être fait d'une manière très méticuleuse, car le simple contact du doigt suffit pour déposer sur leurs parois des traces de substances capables de réagir positivement en présence de la *ninhydrine.*

3° **Réactif des peptones et acides aminés.** — Le réactif employé par Abderhalden fut d'abord le biuret. Mais le biuret ne donnant aucune réaction en présence de certains corps dits abiurétiques résultant du dédoublement très poussé de certains albuminoïdes, il l'abandonna pour un autre réactif plus sensible, la *ninhydrine.*

Ce corps semble être le réactif par excellence des produits de désintégration des albuminoïdes.

La ninhydrine est un hydrate de triketohydrindène. C'est une poudre blanche, cristallisée, de saveur amère. Elle se trouve dans le commerce, dans de petits tubes en verre d'une contenance de 0 gr. 10. On en fait une solution à 1 p. 100 (dissolution de 0 gr. 10 dans 10 centimètres cubes d'eau distillée).

Cette dissolution se fait assez facilement ; il suffit d'agiter le mélange. On peut, pour le hâter, chauffer légèrement le liquide à 50 ou 60° ou le porter quelques instants à l'étuve.

Le liquide ainsi obtenu présente un léger reflet jaunâtre. Il faut avoir soin de vérifier avant l'emploi que la solution est bien complète et qu'il ne reste plus de cristaux de ninhydrine en suspension dans l'eau.

Il est préférable de préparer la solution au moment de s'en servir pour en éviter une concentration possible.

Ce réactif vire au bleu-violet après ébullition en présence de tous les composés ayant un groupe aminé en position α. Mais l'intensité de la réaction est variable suivant la nature ou le degré de désintégration de l'albuminoïde employé.

On peut schématiser son action de la manière suivante :

La ninhydrine donne en présence

Des albumines	+
Des peptones	++
Des acides aminés	+++

Si l'on compare, en effet, l'action du biuret et de la ninhydrine en les faisant agir sur le même dialysat on peut avoir +++ avec le biuret et à peine + avec la ninhydrine.

Ceci montre que le dialysat contient des peptones à molécules compliquées et seulement peu de molécules libres des groupes aminés.

De même une réaction cotée +++ à la ninhydrine et + au biuret montre que les albuminoïdes ont été décomposés d'une manière plus active, cette décomposition ayant donné des substances plus simples qui réagissent moins sur le biuret. Enfin Abdelhaden a signalé que la ninhydrine pouvait donner une réaction violette en présence du sucre.

4° **Préparation du placenta.** — Pour que le placenta soit prêt à être employé il doit être débarrassé :

1° De tout le sang qu'il contient :

2° De toutes les substances capables de réagir sur la ninhydrine.

A ce double but répondent deux manipulations :

1° Le lavage.

2° L'ébullition.

1° *Lavage du placenta.* — Nous recueillons l'organe aseptiquement au moment de l'accouchement et nous le lavons aussitôt.

Jonas recommande dans un premier temps de laver le placenta par la veine ombilicale.

Cette manœuvre inutile rend la manutention du placenta plus longue et favorise les phénomènes d'autolyse qu'il faut éviter.

On doit commencer par découper le placenta, débarrassé de ses membranes, en un certain nombre de petits fragments répondant au 1/5 d'un cotylédon. Dans chacun de ces fragments on enlève par dissection le plus possible de tissu conjonctif et de vaisseaux, puis on les lave à l'eau courante. Sous l'eau, ces fragments se dissocient, les villosités se détachent nettement, on peut alors les découper et éliminer encore les vaisseaux présentant un certain calibre, ainsi que ce qui peut rester des membranes ou du tissu purement conjonctif.

Au cours de toutes ces manœuvres, le placenta se nettoie, les villosités se blanchissent. On peut agiter pour accélérer le lavage. Lorsque le placenta est à peu près complètement lavé, il reste en certains points des blocs de tissu non dissocié, présentant un aspect rosé. Il suffit de disséquer à la pince et aux ciseaux ces fragments et de les enlever.

Certains placentas présentant des foyers de congestion (albuminurie) sont particulièrement difficiles à laver.

Nous terminons le lavage en recueillant le tissu placentaire sur une compresse de gaze et en le malaxant dans l'eau courante à l'intérieur de cette compresse.

Bien lavées, les villosités doivent se détacher nettement dans l'eau et présenter un aspect blanc nacré.

Bien qu'Abderhalden prétende que l'on peut obtenir un placenta complètement dépourvu de sang en moins d'une heure, nous avons toujours mis plusieurs heures d'une manutention presque continue pour arriver à ce résultat.

On termine le lavage par le passage successif dans plusieurs cuvettes d'eau distillée.

Nous rappellerons que pour quelques auteurs, il peut y avoir de gros désavantages à employer pour le lavage initial de l'eau distillée ou de l'eau présentant un degré hydrotimétrique faible.

Schlimpert et Hendry n'ont pu, disent-ils, obtenir à Fribourg aucun résultat probant, parce que l'eau dont ils se servaient présentait un degré hydrotimétrique trop faible. Pour ces auteurs, le lavage dans cette eau déterminait une hémolyse rapide des globules rouges contenus dans le pla-

centa et permettait à l'hémoglobine ou à diverses substances provenant du sang, de se fixer sur le tissu placentaire (?). Le lavage, bien qu'imparfait, était plus long, et pouvait provoquer du fait de sa durée de l'autolyse des tissus.

Ils ont vérifié le fait en se servant pour le lavage de leur placenta de solutions contenant 0,5 à 9 p. 1.000 de chlorure de sodium.

En diminuant la concentration, le temps de lavage augmente. Aussi Schlimpert et Hendry préconisent l'emploi d'une solution de chlorure de sodium à 9 p. 1.000 jusqu'à décoloration complète, et ensuite le passage dans l'eau distillée pour enlever toute trace de chlorure de sodium.

De nombreux auteurs n'admettent pas ces conclusions.

Abderhalden a beaucoup insisté sur l'importance du lavage du placenta et a de plus démontré expérimentalement qu'un même sérum de femme non enceinte mis en présence de deux placentas, l'un bien préparé et l'autre insuffisamment lavé, donne une réaction toujours négative avec le premier et souvent positive avec le second.

Nous avons coutume, depuis quelque temps, de contrôler l'efficacité de notre lavage en ayant recours à la pratique suivante :

Nous prélevons avant toute ébullition, 5 à 6 grammes de placenta lavé, nous le triturons dans un mortier en présence de quelques centimètres cubes d'eau distillée — nous décantons et nous examinons ce liquide au spectroscope. — La moindre trace de sang ferait apparaître dans le spectre les bandes d'absorption de l'hémoglobine.

Quelques auteurs ont modifié cette technique. Nous signalerons :

Goudsmith, qui, pour le lavage du placenta, se sert d'une solution étendue à 1/2 p. 100 d'eau oxygénée. Cette solution peut servir aussi à la cuisson de l'organe. Le placenta ainsi préparé est plus blanc et se conserverait mieux.

2° *Ebullition du placenta.* — Nous projetons le placenta une fois lavé dans de l'eau distillée bouillante. Immédiatement, le tissu placentaire se rétracte, les albumines se coagulent. On peut ajouter au liquide quelques gouttes d'acide acétique. Après dix minutes d'ébullition, nous filtrons le tout sur une compresse stérilisée; nous exprimons le tissu placentaire et nous recommençons cette opération cinq ou six fois. Il ne faut mettre de l'acide acétique qu'au cours de la première ébullition.

On termine l'ébullition en faisant bouillir le tissu placentaire dans 5 fois son volume d'eau pendant cinq minutes.

On décante, on filtre le liquide obtenu sur deux épaisseurs d'un papier filtre fort.

On prend 5 centimètres cubes du filtrat, ou y ajoute 1 cm^3, 1/2 de la solution de ninhydrine à 1 p. 100 et l'on fait bouillir une minute.

Si le liquide reste incolore, le placenta est prêt à être employé. S'il prend au contraire une teinte violette, on doit recommencer la série des ébullitions, jusqu'à ce que l'organe soit complètement débarrassé des substances solubles pouvant réagir sur la ninhydrine.

Il peut être utile d'exprimer, entre les ébullitions, le tissu placentaire à l'aide d'une presse à main.

Abderhalden insiste sur ce temps de l'expérience, qui est capital. Les mauvais résultats obtenus viennent souvent d'avoir incomplètement expurgé le placenta des substances qui réagissent avec la ninhydrine.

L'organe ainsi préparé peut être employé aussitôt. Il peut aussi être conservé dans de l'eau distillée stérilisée, avec quelques gouttes de chloroforme et sous une couche de toluol. Quelques auteurs ont pu ainsi con-

server très longtemps des fragments placentaires, mais il est nécessaire avant d'en faire usage de les vérifier à nouveau, car il pourrait se produire, sous l'influence d'une fermentation possible, une transformation d'une partie des albumines placentaires en peptones.

D'autres auteurs, comme Lindig et King, préconisent l'emploi d'une poudre sèche de placenta lavé.

Lindig montre que le placenta débarrassé de toute substance réagissant avec la ninhydrine et conservé dans de l'eau bouillie stérilisée avec quelques gouttes de chloroforme sous le totuol, peut donner, au bout de quatre jours, une réaction positive à la ninhydrine. Pour parer à cet inconvénient, Lindig préconise de le conserver sec. Découpé en morceaux très fins, le placenta est disposé sur du papier filtre (après lavage et essais des eaux de lavage). Il est ensuite mis à dessécher dans une étuve chauffée à 85°. Il est ensuite pulvérisé dans un mortier et conservé dans un flacon sec. Il est nécessaire cependant de le faire bouillir et de l'essayer de nouveau au moment de l'emploi.

King recommande la technique suivante :

Après essai à la ninhydrine du liquide d'ébullition de l'organe lavé, on en fait une trituration dans un mortier en présence de totuol. On obtient bientôt une bouillie compacte. On y ajoute 2 ou 3 fois son volume d'acétone, on agite, on laisse reposer, on décante, on répète cette opération une dizaine de fois et l'on obtient ainsi une poudre blanc grisâtre que l'on dessèche dans le vide à la température ordinaire. On la conserve sous le toluol.

On doit manipuler cette poudre avec les plus grands soins d'asepsie et la mettre à l'abri du contact de toute substance étrangère.

Un placenta normal de 350 grammes donne 60 grammes d'extrait sec. On met 0gr. 20 de cette préparation dans chaque cône.

D'autres auteurs se contentent de dessécher dans le vide le placenta lavé sans emploi d'acétone.

5° **Récolte du sérum**. — Nous avons toujours prélevé le sang par ponction faite dans les veines du pli du coude sur des femmes maintenues à jeun depuis quinze heures. Le sang est recueilli dans de gros tubes à centrifuger stériles, dans lesquels on le laisse se coaguler spontanément. Il peut être nécessaire de détacher le caillot des parois du tube pour avoir une meilleure exsudation du sérum. Celui-ci est ensuite décanté, puis mis à centrifuger.

Abderhalden proscrit l'emploi de la glacière ou de l'étuve à 37° pendant le temps de la coagulation. Le froid pouvant déterminer un certain degré d'hémolyse, la chaleur de l'étuve pouvant au contraire amener de l'autolyse et favoriser les phénomènes d'infection possible. Le mieux est donc de laisser le sang se coaguler à la température de la chambre.

La centrifugation faite dans une centrifugeuse électrique rapide, doit durer au minimum dix minutes. On ne doit plus apercevoir de globules rouges en suspension, formant une sorte de voile ou de trouble lorsque l'on agite le liquide. Le sérum ne doit pas être hémolysé.

Beaucoup d'auteurs préconisent l'examen du sérum au spectroscope, pour affirmer l'absence de toute trace d'hémoglobine.

Une fois obtenu, le sérum doit être immédiatement séparé du culot des globules rouges, soit par décantation, soit par aspiration au moyen d'une pipette. Il est replacé dans un tube à centrifuger propre et stérile. Quelques nouveaux tours de centrifugeuse peuvent démontrer, par l'absence de

culot, l'absence des globules rouges dans le sérum qui sera mis en expérience.

Disposition de l'expérience. — Nous avons toujours veillé à n'opérer que dans des conditions de propreté absolue. Il est préférable d'éviter de faire, dans le laboratoire où l'on pratique ces réactions, d'autres recherches bactériologiques ou chimiques.

Toute notre verrerie était stérilisée sèche et chimiquement pure.

Les cônes étaient lavés et mis à bouillir pendant trente secondes.

Tout le matériel étant prêt, le placenta est éprouvé, après deux ou trois ébullitions (5 centimètres cubes des dernières eaux d'ébullition, en présence de 1 cm³, 5 de ninhydrine).

Les sérums sont mis à centrifuger.

On verse dans chaque fiole d'Erlenmeyer, 20 centimètres cubes d'eau distillée stérile.

On place le cône stérilisé par l'ébullition dans une fiole vide numérotée, au moyen d'une pince flambée. Ce n'est qu'une fois rempli que nous le portons dans la fiole où s'accomplira la dialyse.

Nous avons coutume de disposer ensuite l'expérience de la manière suivante. Mais les dispositions peuvent varier.

Ce schéma est le plus simple :

Soit 3 cônes 1, 2, 3.

Dans le cône n° 1, nous plaçons de 0 gr,50 à 1 gramme de placenta + 1 cm³, 5 du sérum à examiner.

Dans le cône n° 2, nous mettrons 1 à 2 grammes de placenta + 1 cm³,5 de sérum physiologique.

Dans le cône n° 3, nous mettrons 1 cm³,5 du sérum à examiner.

Le cône n° 1 est le cône principal.

Les cônes n° 2 et n° 3 sont les cônes témoins.

L'introduction du placenta dans les cônes demande beaucoup de soin. Nous nous servons pour cet usage de deux pinces stériles, l'une servant à introduire le placenta dans le dialyseur, l'autre servant à en écarter les bords. Tout l'organe doit être réuni en amas dans le fond du cône. Il ne faut pas qu'il en reste de fragments adhérents aux parois.

L'introduction du sérum doit se faire à l'aide de pipettes de 2 centimètres cubes et avec le même soin que pour la solution de peptones (voir plus haut).

Une petite nappe de toluol recouvre le contenu du cône et le liquide extérieur.

On porte le tout à l'étuve à 37° pendant seize à vingt heures.

Ce temps écoulé, les appareils à dialyse sont retirés de l'étuve. Les cônes en sont extraits avec une pince. On jette leur contenu, on les rince, on note leur numéro et on procède à leur lavage immédiat.

Cela fait, on recherche dans le dialysat la présence des peptones ou des acides aminés par le procédé à la ninhydrine que nous avons décrit plus haut et que nous résumons ici.

Prélèvement à l'aide d'une pipette, différente pour chaque dialysat, de 10 centimètres cubes de liquide.

Addition de 0 cm³, 2 d'une solution à 1/100 de ninhydrine.

Ebullition à gros bouillons pendant une minute.

On lit les résultats une demi-heure après l'ébullition. La lecture doit se faire autant que possible à la lumière du jour et en regardant le liquide sur

toute sa hauteur et sur fond blanc. La lumière artificielle peut donner des colorations jaunes rosées qui peuvent tromper.

Nous pouvons avoir les résultats suivants :

1° Les 3 dialysats ne donnent aucune coloration après ébullition en présence de la ninhydrine.

On peut en conclure qu'il n'existait pas dans le sérum mis en expérience de ferment capable d'attaquer le placenta. La réaction est dite négative. Le sérum provient d'une femme non enceinte.

2° Le dialysat provenant du cône n° 1 donne après ébullition en présence de la ninhydrine, une réaction franchement violette.

Les dialysats n° 2 et n° 3 ne donnent pas de coloration. On peut en conclure que l'albumine placentaire a été attaquée pendant son séjour à l'étuve par le sérum mis en expérience. Celui-ci contient donc un ferment antiplacentaire. La réaction est dite positive, le sérum provient d'une femme enceinte.

3° Le dialysat provenant du cône n° 1 et un des autres dialysats n° 2 ou n° 3 donnent une réaction violette.

Deux cas sont alors à considérer.

α. Si la deuxième réaction positive vient du dialysat n° 2 (placenta + sérum physiologique), l'expérience n'a plus aucune valeur.

L'organe a été mal préparé, s'est infecté dans l'étuve, etc.

Mais nous n'avons jamais observé une telle réaction qui indiquerait une préparation par trop mauvaise de l'organe.

β. Si la deuxième réaction positive vient du dialysat n° 3 (sérum seul), on ne peut conclure qu'en comparant cette réaction à celle du dialysat n° 1 (sérum + placenta).

Si la réaction du dialysat n° 1 (sérum + placenta) donne la même coloration ou même une coloration plus faible que celle du dialysat n° 3 (sérum seul), on peut considérer la réaction comme négative. Les substances réagissant à la ninhydrine étaient déjà contenues dans le sérum. Mais *il est préférable* de refaire la réaction en mettant 1 centimètre cube de sérum au lieu de 1 cm^3, 5, quantité employée.

Si au contraire le dialysat n° 1 donne une réaction plus intense que le dialysat n° 3, on peut *penser avoir alors une réaction positive*. Mais il sera *nécessaire* pour l'affirmer, de répéter l'expérience en diminuant la quantité de sérum employée (1 centimètre cube au lieu de 1 cm^3, 5, par exemple).

L'intensité de la réaction varie souvent dans des proportions assez considérables, aussi nous avons adopté une échelle de notations de 1 + à 6 + (++++++) pour les distinguer.

La notation + correspond le plus souvent aux teintes jaunes ou rosées considérées par Abderhalden comme négatives. Nous l'avons supprimée et nous rangeons les résultats ainsi notés, parmi les réactions négatives. En effet, d'après Abderhalden, ces colorations peuvent être dues à la présence dans les liquides ou substances employées de traces d'acides ou d'alcalis. La teinte violette ou bleue de la réaction positive persiste toujours après dilution, quoique atténuée, tandis que ces dernières disparaissent.

Ces colorations accessoires peuvent être du reste une cause d'erreur, soit en masquant une réaction positive, soit en faisant coter comme positive une réaction négative.

Nous avons décrit plus haut le schéma classique de l'expérience : on peut y apporter quelques modifications.

1° On peut faire agir le même sérum sur plusieurs placentas et disposer les cônes de la manière suivante :

Cônes d'expérience. . . .	Sérum + Placenta A. Sérum + Placenta B.
Cônes témoins.	Placenta A + Sérum physiologique. Placenta B + Sérum physiologique. Sérum seul.

Nous avons eu souvent recours à ce procédé.

2° On peut encore faire varier les quantités de sérum, soit :

Cônes d'expérience. . . .	Sérum 1 cm³, 5 + Placenta (0 gr. 50). Sérum 1 cm³ + Placenta (0 gr. 50).
Cônes témoins.	Placenta + Sérum physiologique. Sérum seul, 1 cm³, 5. Sérum seul, 1 centimètre cube.

Ce schéma est indiqué lorsque l'on a eu précédemment un témoin (sérum seul) ayant réagi.

3° Abderhalden conseille de mettre dans le dialyseur, témoin placenta, une quantité de placenta supérieure de 5 à 10 fois à la quantité mise dans le dialyseur sérum + placenta. Cet appareil est porté à l'étuve puis on évapore le dialysat au bain-marie, jusqu'à ce qu'il n'en reste plus que 5 centimètres cubes. Ces 5 centimètres cubes sont ensuite mis à bouillir en présence d'un centimètre cube de ninhydrine.

4° On peut encore se servir comme témoins, d'autres organes que le placenta et employer du foie, du corps thyroïde, du rein, du cœur, des fragments de cancer.

Le sérum de la femme enceinte doit d'après Abderhalden, en présence de ces tissus et même en présence de l'albumine provenant d'un néoplasme, donner un résultat négatif.

5° On peut vérifier les cônes en multipliant ceux qui sont mis en expérience et en mettant dans toute une série, la même quantité du même sérum et du même placenta dans chacun d'eux.

6° On peut employer comme témoin du sérum inactivé.

Dans ce cas, on pourra remplacer les cônes témoins 2 et 3 par un seul dans lequel on mettra en présence 1 cm³, 5 de sérum chauffé pendant trente à quarante-cinq minutes à 60° au bain-marie et 50 centigrammes à 1 gramme de placenta.

Le ferment antiplacentaire doit être détruit par le chauffage. Le dialysat fourni par ce cône doit toujours donner un résultat négatif. C'est ce dernier procédé que nous employons actuellement.

Causes d'erreur.

Dans ces expériences, les causes d'erreur sont multiples. Elles peuvent tenir à l'emploi :

1° De cônes dialyseurs mal éprouvés.

Abderhalden a pu remarquer que 30 p. 100 des cônes qui lui étaient livrés par les maisons de commerce ne convenaient

pas pour la réaction. L'examen des cônes est donc de première importance.

Il est nécessaire d'éprouver de temps en temps les dialyseurs. Cette épreuve doit avoir lieu au minimum, tous les mois.

Nos cônes étant numérotés, s'il se produit dans plusieurs expériences successives une erreur dans le même sens avec le même cône, nous éprouvons le cône immédiatement et nous le rejetons s'il ne présente plus les conditions nécessaires. Enfin les cônes peuvent avoir été mal lavés, et s'ils ont été mis à bouillir trop longtemps, ils peuvent ne plus être perméables aux peptones.

2° D'un sérum hémolysé ou insuffisamment centrifugé, c'est-à-dire contenant des cellules ou des globules sanguins qui peuvent être détruits par autolyse pendant la période de dialyse.

3° D'un organe insuffisamment lavé ou mal préparé. Nous rappellerons que l'organe doit être préparé frais, que le temps de la préparation ne doit pas dépasser quelques heures, que les fragments d'organes doivent être conservés à l'abri des germes, dans l'eau chloroformée et sous le toluol. Ils doivent être éprouvés avant chaque expérience.

4° Le sérum peut donner nn témoin négatif, le placenta peut donner également un témoin négatif et l'on ne peut se baser sur l'absence de ces réactions pour affirmer l'exactitude du résultat obtenu :

En effet, Abderhalden a vu que le sérum seul contient souvent, et particulièrement lorsqu'il provient de certains malades ayant de la fièvre, de sujets qui résorbent un foyer hémorragique, qui ont en un point de l'organisme une collection de pus, ou de cachectiques, une quantité plus élevée de substances susceptibles de réagir sur la ninhydrine.

Alors que la quantité 1 sera nécessaire pour faire virer les 2/10 de centimètre cube de réactif, ces sujets peuvent en avoir dans 1 cm^3 5 de sérum, une quantité égale à 0,8 par exemple.

Cette quantité 0,8 n'aura aucune action, le témoin restera négatif.

Si d'autre part le placenta est insuffisamment débarrassé de ces substances, s'il contient une trace de sang, il conservera de ce fait une quantité plus ou moins grande de substances capables de réagir sur la ninhydrine, soit 0,5, par exemple. Son témoin restera négatif et cependant l'addition des quantités suivantes,

0,8 + 0,5 que l'on obtiendra en mélangeant sérum et placenta donnera une quantité 1,3 de substances capables de réagir. Ce chiffre étant au-dessus de l'unité nous aurons une réaction positive, sans qu'il y ait eu attaque du placenta par le sérum mis en expérience.

Ceci est une des principales causes d'erreur. On ne parviendra à l'éliminer qu'en étant toujours sûr que l'organe employé est bien lavé et ne contient plus de substances capables de réagir sur la ninhydrine.

Et ceci démontre aussi la nécessité de l'épreuve du liquide d'ébullition en présence d'une plus grosse quantité de ninhydrine que dans l'expérience.

Nous signalerons encore le fait suivant qui permet d'expliquer certaines erreurs.

Si le placenta contient encore du sang et si le sérum mis en expérience provient d'un sujet porteur d'un foyer hémorragique, son sérum contiendra un ferment qui attaquera les albumines du sang mises dans le cône avec le placenta.

Abderhalden a montré que dans 40 p. 100 des cas, le sérum de sujets normaux contenait des ferments actifs sur les éléments figurés du sang.

Ces sérums mis en présence d'un placenta contenant encore du sang décomposent l'albumine du sang en peptones.

Ces peptones passent dans le dialysat, mais elles sont dues à une réaction toute différente de celle que l'on recherche. Leur présence fausse donc le résultat.

Cette cause d'erreur doit être évitée, d'après Abderhalden, si l'on emploie des organes bien lavés.

5° Nous savons que la ninhydrine peut donner une réaction positive lorsque le sérum contient une certaine quantité de sucre. Il serait cependant exceptionnel que la quantité de sucre contenue dans 1 cm³ 5 de sérum soit suffisante pour donner une réaction positive en présence de 0 cm³ 2 de ninhydrine.

6° Les causes d'erreur peuvent encore venir de l'eau distillée, qui peut fausser les résultats lorsqu'elle présente une réaction alcaline ou acide (ce qui est fréquent lorsqu'elle a séjourné longtemps dans un laboratoire) ;

De l'emploi d'un matériel de verrerie mal desséché ;

De la souillure possible des dialyseurs par les mains, des pipettes par la salive ;

Du travail dans un milieu septique ou contenant certains agents chimiques ;

Des variations de température de l'étuve, etc.

II

RÉSULTATS

Nos recherches ont porté sur des femmes enceintes et sur des femmes non enceintes, sur des femmes normales et sur des femmes pathologiques. Dans la première partie, nous rapporterons les recherches que nous avons faites sur le sérum des femmes enceintes dont la grossesse était normale ; dans la deuxième partie, nous signalerons les cas que nous avons observés chez des femmes enceintes dont la grossesse avait présenté certains caractères pathologiques. Les résultats d'une partie de nos expériences faites d'abord en commun avec M. Daunay ont été communiquées à la Société de Biologie (Séance du 21 mai 1913) ; d'autres ont été publiées à la Société d'Obstétrique et de Gynécologie (Séances du 7 juillet et du 17 novembre 1913). Nous donnons ici les résultats globaux de toutes nos expériences.

1° **Chez les femmes enceintes.** — Nous avons examiné le sérum de 109 femmes enceintes normales, nous avons toujours trouvé une réaction positive, mais à des degrés différents.

Comme nous avons répété plusieurs de ces examens dans une trentaine de cas. Nous avons ainsi pratiqué 140 expériences et nous avons obtenu :

18	fois	une réaction cotée	++
44	—	—	+++
46	—	—	++++
21	—	—	+++++
11	—	—	++++++

Les sérums examinés dans ces 140 expériences provenaient de femmes arrivées à des époques différentes de leur gestation ; c'est ainsi que nous avons examiné 20 sérums provenant de femmes enceintes de un à trois mois ; nous avons obtenu :

6	fois	une réaction cotée	++
8	—	—	+++
5	—	—	++++
1	—	—	+++++

14 sérums provenaient de femmes enceintes de quatre à six mois ; nous avons obtenu :

4	fois	une réaction	cotée ++
3	—	—	+++
3	—	—	++++
1	—	—	+++++
3	—	—	++++++

23 sérums provenaient de femmes enceintes de sept à huit mois; nous avons obtenu :

3	fois	une réaction	cotée ++
5	—	—	+++
10	—	—	++++
4	—	—	+++++
1	—	—	++++++

83 sérums provenaient de femmes arrivées au neuvième mois de leur gestation, à terme, ou en travail ; nous avons obtenu :

5	fois	une réaction	cotée ++
28	—	—	+++
28	—	—	++++
15	—	—	+++++
7	—	—	++++++

A cette première série de recherches nous pouvons ajouter les 70 cas suivants qui résument les expériences que nous avons faites après la publication de notre mémoire.

Nous avons obtenu :

6	fois	une réaction	cotée ++
15	—	—	+++
23	—	—	++++
15	—	—	+++++
11	—	—	++++++

Ces résultats confirment les précédents.

Ainsi dans 210 réactions, nous avons toujours obtenu des résultats positifs, quoique d'intensité variable.

Nous pouvons dès lors affirmer que le sérum de la femme enceinte mis en présence de placenta, attaque toujours l'albumine placentaire. Cette réaction détermine la production de substances dialysables qui réagissent sur la *ninhydrine*.

En d'autres termes le sérum de la femme enceinte contient toujours des *ferments protéolytiques antiplacentaires*,

2° **Chez les femmes non enceintes.** — Nous avons examiné le sérum de 63 femmes ; nous avons obtenu :

43	fois	une réaction	cotée 0
9	—	—	++
9	—	—	+++
1	—	—	++++
1	—	—	+++++

Nous avons répété plusieurs de ces examens. Dans certains cas nous avons prélevé du sang à une même femme, à plusieurs jours d'intervalle.

Dans d'autres cas, nous avons fait agir le même sérum sur plusieurs placentas. Or ces examens ainsi répétés, ont presque toujours donné les mêmes résultats. A cette règle ont fait exception les sérums de 5 femmes. Dans un cas, l'examen d'un sérum pratiqué quatre fois donna les résultats + +, + + +, o et + + + + +.

Dans un autre cas, l'examen d'un sérum pratiqué deux fois donna les résultats + + + et o.

L'examen d'un autre sérum pratiqué deux fois donna les réactions + + et + + +.

Enfin les examens de deux autres sérums pratiqué deux fois donnèrent + + et o.

Ces 5 femmes, quoique 4 d'entre elles aient donné une fois une réaction négative, sont comptées parmi les femmes qui ont donné une réaction positive.

Dans notre première communication à la Société d'Obstétrique, nous avions rapporté 9 cas positifs sur 27 sérums provenant de femmes non enceintes ; dans notre deuxième communication nous avions compté 7 cas positifs sur 24 sérums examinés.

La proportion d'insuccès ne semble donc pas avoir changé dans ces deux séries publiées à plusieurs mois d'intervalle ; elle reste un peu inférieure au tiers des cas examinés.

Les sérums employés dans ces cas provenaient pour la plupart de femmes malades le plus souvent atteintes d'affections chirurgicales abdominales ou gynécologiques et soignées comme telles soit à la Clinique Tarnier, soit à l'Hôpital Cochin dans le service de M. le Dr J.-L. Faure.

Nous avons utilisé le sérum de deux femmes bien portantes, leurs réactions furent cotées o.

Pour 12 femmes atteintes d'appendicite, nous avons obtenu :

10 fois une réaction cotée 0
1 — — ++

Pour 5 femmes atteintes de rétroversion, nous avons obtenu :

5 fois une réaction cotée 0

Pour 25 femmes atteintes de salpingite, nous avons obtenu :

18 fois une réaction cotée 0
2 — — ++
4 — — +++
1 — — ++++
1 — — +++++

Pour 4 femmes atteintes de kyste de l'ovaire, nous avons obtenu :

1 fois une réaction cotée 0
2 — — ++
1 — — +++

Pour 2 femmes atteintes de fibrome utérin, nous avons obtenu :

2 fois une réaction cotée +++

Pour 7 femmes atteintes de néoplasme du col de l'utérus, nous avons obtenu :

4 fois une réaction cotée 0
1 — — ++
2 — — +++

Nous avons enfin examiné le sérum :

a. D'une femme présentant une fistule à l'anus, sa réaction fut cotée 0.

b. D'une femme présentant une bartholinite, sa réaction fut cotée + + ;

c. D'une femme présentant une fistule vésico-vaginale, sa réaction fut cotée + + ;

d. D'une femme présentant un gros prolapsus utérin, sa réaction fut cotée 0 ;

e. D'une femme présentant un gros utérus mais sans grossesse, sa réaction fut cotée + +.

A cette première série de recherches nous pouvons ajouter les 37 cas suivants qui résument nos expériences faites de février à juin 1914.

Nous avons obtenu :

24 fois	une réaction	cotée	0
9	—	—	++
2	—	—	+++
2	—	—	++++

Les réactions cotées o furent obtenues avec des sérums provenant de femmes atteintes d'affections d'ordre chirurgical. (Appendicites, hernies, salpingites légères, etc.)

Les réactions cotées + + furent obtenues avec les sérums.

de 6 femmes atteintes de lésions inflammatoires de l'appareil génital (métrites ou salpingites légères).

de 2 femmes atteintes de déchirure du périnée et récemment opérées.

d'une femme accouchée depuis huit mois et conservée à la clinique comme nourrice.

Les réactions cotées + + + furent obtenues avec les sérums d'une femme atteinte de salpingite aiguë et d'une femme accouchée depuis cinq mois et conservée à la clinique comme nourrice.

Les réactions cotées + + + + furent obtenues avec les sérums d'une femme atteinte d'un kyste de l'ovaire et d'une femme atteinte de néoplasme du col utérin.

Ainsi nous voyons dans cette nouvelle série de recherches la proportion d'insuccès rester à peu près la même que dans la série précédente. Nous signalerons cependant que pour ces insuccès le pourcentage des réactions cotées + + est plus élevé (réactions légères), tandis que le pourcentage des réactions cotées + + + ou + + + + (réactions positives très accusées) est un peu moindre. Les résultats de cette nouvelle série paraissent donc un peu plus satisfaisants, mais dans nombre de cas ils n'ont pas été tels que la théorie le faisait souhaiter.

La conclusion qui se dégage de ces faits, et nous présenterons plus loin des réserves, est donc : *dans les conditions où nous avons fait ces recherches et avec le matériel dont nous avons usé, sur* 100 *cas étudiés, le sérum de* 33 *femmes non enceintes a agi sur le placenta.*

Si nous voulons analyser les cas dans lesquels la réaction a été contraire aux prévisions cliniques et déterminer les facteurs pathologiques qui ont pu influencer l'expérience, nous consta-

tons que ces 33 réactions positives peuvent être décomposées en deux groupes :

1° Les 18 premières cotées + + furent en somme assez légères. Je ne fais que les mentionner ;

2° Les 15 autres cotées + + +, + + + + et + + + + + sont beaucoup plus prononcées. Or ces dernières réactions proviennent :

a. De 4 femmes atteintes de salpingite ;

b. De 2 femmes atteintes de fibromes ;

c. De 3 femmes atteintes de cancer ;

d. De 2 femmes atteintes de kyste de l'ovaire ;

e. De 2 femmes hystérectomisées pour salpingites quelque temps avant la prise de sang ;

f. De 2 nourrices accouchées depuis plus de cinq mois.

Si nous nous reportons à leurs observations, nous voyons mentionner chez 4 de ces femmes l'existence d'hémorragies abondantes ; 2 autres venaient d'être opérées.

Enfin le sérum d'une femme atteinte de salpingite donna la cote + + + et un autre la cote + + + +. Ces deux femmes présentaient nettement des collections purulentes au niveau de leurs annexes.

Y a-t-il un rapport de cause à effet, entre les résultats de la réaction et les affections dont étaient atteintes ces malades ? Nous ne pouvons répondre ; nous remarquerons seulement que plusieurs de ces femmes avaient saigné abondamment avant la prise de sang et que deux pouvaient résorber un foyer purulent. Nous ne faisons que soulever ici ce problème, nous réservant d'en tirer les conclusions lorsque nous étudierons la spécificité de la réaction [1].

Que pouvons-nous conclure de ce qui précède quant à la valeur de la réaction de dialyse comme moyen de diagnostic de la grossesse.

La réponse est aisée : *Une réaction négative permet d'affirmer l'absence de la grossesse, tandis qu'une réaction positive ne permettrait pas d'en affirmer l'existence.*

* * *

1. Voir page 134.

Comparons nos résultats et notre conclusion à ceux qui ont été obtenus par les autres auteurs.

1° Pour quelques-uns, la réaction de dialyse a une valeur absolue.

Tel est l'avis de la majorité des auteurs allemands.

C'est ainsi qu'Abderhalden sur les 500 expériences dont il a publié actuellement les résultats, n'a jamais eu de réactions dont le sens ne concordât pas avec la clinique. Pour lui la méthode de dialyse a une valeur absolue. Le ferment contenu dans le sérum est bien spécifique du placenta. La raison des erreurs de diagnostic tient à une application inexacte ou défectueuse de la méthode.

Franz et Jarisch partagent cette opinion qu'ils ont pu vérifier dans de nombreux cas.

Franck et Heimann, après avoir eu deux insuccès et trouvé deux réactions positives chez des femmes non enceintes, recherchèrent systématiquement cette réaction chez toutes les femmes qui se présentaient à leur consultation, pour être fixées sur l'existence d'une grossesse possible.

La plupart de ces femmes n'avaient, au moment de la prise de sang, qu'un retard de règles de quelques semaines, voire même de quelques jours et on ne pouvait affirmer cliniquement chez elles l'existence de la grossesse. Or, sur l'ensemble de ces femmes, ces auteurs trouvèrent 21 fois une réaction positive et 6 fois une réaction négative. L'examen ultérieur des femmes vérifia l'exactitude de ce diagnostic.

Lichtenstein examina le sérum de 76 femmes. 42 femmes enceintes parmi lesquelles se trouvaient 6 grossesses extra-utérines, donnèrent toutes une réaction positive ; 34 femmes non enceintes, atteintes d'affections gynécologiques donnèrent des résultats négatifs. Les expériences de Franz donnnent lieu aux mêmes conclusions.

Schlimpert et Hendry eurent bien dans une première série des résultats contradictoires et confus ; ils pensèrent, après de nombreux essais, que les causes d'erreurs venaient, comme nous l'avons signalé plus haut, du degré hydrotimétrique trop faible de l'eau de Fribourg dont ils se servaient pour laver leur placenta ; ils la remplacèrent par une solution de sérum physiologique et n'eurent plus alors que des succès, sur 79 cas étudiés ; ces 79 cas concernent 40 femmes enceintes et 39 femmes non enceintes.

Nous ne ferons que mentionner les travaux de Pfeiffer, de Piorkowski qui confirment la valeur de cette réaction.

De même Henkel a étudié 40 cas de grossesse sans erreur.

Gambaroff a trouvé 10 résultats négatifs sur 10 femmes non enceintes examinées et 22 résultats positifs sur 22 femmes enceintes. Il a de plus vérifié cette réaction dans le cancer par une étude de 50 nouveaux cas.

Parmi les nombreuses recherches faites par Lampe et Papazolu, concernant l'action du sérum sanguin sur les albumines provenant de différents organes de sujets normaux et de sujets malades se trouvent quelques résultats concernant le diagnostic de la grossesse et confirmant la valeur de la méthode de dialyse.

Heimann publie une seconde série de 100 cas qui confirment les résultats qu'il a déjà donnés.

Stange sur 73 cas de femmes enceintes trouva 73 résultats positifs et sur 5 cas de femmes non enceintes obtint 5 réactions négatives.

Rubsamen a fait l'épreuve de la dialyse dans 47 cas de grossesse normale, la réaction fut toujours positive et 27 sérums provenant de ces cas furent examinés à la fois par la méthode optique et par la méthode de dialyse avec les mêmes résultats.

Rubsamen insiste sur l'importance de l'asepsie dans la technique de cette réaction et pense qu'il est utile de mettre à côté du cône contenant 1 cm^3 5 de sérum un second cône n'en contenant qu'un centimètre cube, avec un témoin pour chacun de ces cônes. Ses expériences lui ont en effet montré que quelquefois 1 cm^3 5 de sérum seul, donnait un témoin positif alors qu'un centimètre cube donnait un témoiu négatif. 22 femmes non enceintes lui donnent encore une réaction négative.

Schiff qui a travaillé dans le laboratoire du professeur Abderhalden, n'a jamais eu que de bons résultats dans les 50 cas qu'il a étudiés ; une dizaine de ces cas concernent des femmes non enceintes,

Mayer accorde une grande valeur à la méthode de dialyse, mais l'étudie surtout dans les cas pathologiques ; Veit, Schwarz, Gaifami eurent encore des résultats qui concordèrent avec la clinique.

Jaworski et Szymanowski ont trouvé 40 résultats positifs à

l'examen du sérum de 40 femmes enceintes normales et 27 résultats négatifs chez des femmes non enceintes.

Aschner a obtenu d'excellents résultats dans les 250 cas qu'il a étudiés.

Tschudnowsky a étudié comparativement la méthode de dialyse et la méthode optique chez des femmes enceintes et non enceintes, le tout formant un total de 40 cas, avec un seul résultat en contradiction avec la clinique, chez une femme présentant un pyosalpinx.

Enfin Corin et Weslch n'ont obtenu de la méthode de dialyse que des résultats conformes aux prévisions cliniques et proposent de l'appliquer à certaines réactions médico-légales permettant de reconnaître par l'examen des taches, le sang maternel du sang fœtal.

Dans ces différents cas, le résultat était toujours conforme aux prévisions.

Si quelques autres expérimentateurs ont observé parfois des résultats inattendus, ils ont attribué ces anomalies à des fautes de technique. Tels sont Schiff, Rubsamen et Dreyer.

D'autres auteurs ont obtenu quelques erreurs, mais le pourcentage en est si faible qu'ils ne voient pas là un argument leur permettant de contester la valeur de la méthode de dialyse dans le diagnostic de la grossesse. Nous remarquerons cependant que les erreurs signalées se produisent beaucoup plus fréquemment dans certains cas bien déterminés (néoplasme ou suppuration). Nous reviendrons sur ce fait plus loin.

Ainsi Ekler qui n'avait d'abord eu que des succès, apporte une restriction concernant la valeur absolue de cette réaction. Il a obtenu 4 résultats positifs par l'action du sérum de cancéreuses (cancer de l'utérus) sur du placenta.

Jonas, sur les 50 cas qu'il a publiés, signale deux erreurs se traduisant par une réaction positive chez des femmes non enceintes. Une de ces femmes retenait dans l'utérus quelques débris nécrosés de tissu placentaire, l'autre présentait un fibrome utérin.

Markus étudiant dans une nouvelle série l'action du sérum des cancéreuses sur du placenta, trouva quatre fois une réaction positive sur les 11 cas qu'il a étudiés.

Maccabruni a étudié 85 cas par la méthode de dialyse et a trouvé une réaction négative et deux douteuses chez des femmes

enceintes et une réaction positive dans un cas de kyste de l'ovaire sans grossesse.

Decio accorde une grande valeur à cette réaction. Sur 45 cas de femmes enceintes, il a obtenu 43 résultats positifs, mais les deux réactions négatives concernent des femmes albuminuriques. Sur 39 cas de femmes non enceintes, il a eu 2 réactions faiblement positives chez des cancéreuses.

Scherer sur 57 cas de grossesse examinés a obtenu 4 résultats négatifs, dont deux chez des femmes à terme. Par contre, les sérums de 17 femmes non enceintes ne lui ont donné que des résultats négatifs. Il en conclut à la valeur de la méthode.

Dreyer a eu une erreur sur 10 cas examinés.

Primsar a essayé les sérums de 30 femmes enceintes sur une série de substratums différents (foie, reins, etc.) Il a obtenu 26 fois une réaction positive avec le placenta et négative avec les autres substratums ; 3 fois une réaction très forte avec le placenta et faible avec les autres substratums et une fois une réaction négative partout. Il a mis en expérience les sérums de 5 femmes non enceintes, 4 étaient normales et la cinquième atteinte de salpingite. Il n'a obtenu dans les 5 cas que des réactions négatives.

Herbert Williamson a expérimenté sur 50 sérums. Il a obtenu des résultats positifs chez la femme enceinte et négatifs chez la femme non enceinte. Cependant nous relevons dans son mémoire 3 insuccès. Le premier peut être attribué à une faute de technique car l'épreuve répétée une seconde fois fournit un nouveau résultat concordant avec la clinique. Dans le second cas le sérum d'une femme atteinte de tuberculose annexielle lui donna un résultat positif. Enfin dans le troisième cas il s'agissait d'une femme atteinte d'infection puerpérale et soignée depuis plusieurs semaines : son sérum donna un résultat très nettement positif. Pour Williamson les résultats fournis par la méthode optique seraient les plus exacts.

King en utilisant la méthode dite de coagulation que nous avons décrite plus loin, a obtenu une réaction positive dans 25 cas de grossesse, et 3 réactions positives donc erronées, sur 18 cas concernant des femmes non enceintes, deux des trois sérums qui avaient fourni une réaction erronée provenaient de femmes atteintes de sarcome et de carcinome. Pour King la spécificité de cette réaction n'est pas absolue, puisque les sérums des

malades atteintes de néoplasme peuvent donner des réactions positives.

Guttmann et Druskin ont obtenu des résultats concordants avec la clinique dans 92 p. 100 des cas examinés.

Scherer a pratiqué cette réaction dans 57 cas de grossesse, il a obtenu 4 réactions négatives chez des femmes à terme, mais il n'a obtenu que des résultats négatifs chez 18 femmes non enceintes.

Husley et Ristler ont examiné 67 sérums provenant de femmes enceintes et de femmes non enceintes, ils n'ont obtenu que des résultats exacts.

Mme Dejust-Defiol en faisant agir du sérum de femme enceinte sur du placenta humain a obtenu dans 2 cas des réactions positives. Mais la majorité des expériences qu'elle rapporte ont été faites avec du sérum provenant d'animaux. Nous y reviendrons plus loin.

Mlle Sabin dans des expériences faites au laboratoire central de l'hôpital Saint-Louis a obtenu une statistique très nettement favorable à la réaction d'Abderhalden. Sur 43 cas où la réaction fut positive 39 fois les résultats furent confirmés par des signes manifestes de gravidité. Les femmes ne présentaient au moment de l'examen qu'un retard de règles variant de 8 à 40 jours. Cependant Mlle Sabin eut 4 résultats négatifs chez des femmes enceintes et près du terme. Dans 16 cas de non grossesse, elle eut 16 résultats négatifs.

Mlle Sabin admet cependant que dans la réaction d'Abderhalden, comme dans toute réaction biochimique, on peut observer des résultats douteux impossibles à interpréter, sous peine de s'exposer à des erreurs. Ce fait nous semble exact, mais ces cas sont-ils compris dans sa statistique ? Nous l'ignorons puisqu'elle ne nous parle que de réactions nettement positives ou de réactions nettement négatives. S'ils n'y sont pas compris, comment Mlle Sabin a-t-elle délimité ces cas douteux ?

2° Par opposition aux auteurs dont nous venons d'indiquer les conclusions, nous en pouvons citer un certain nombre qui jugent défavorablement la réaction de la dialyse envisagée comme procédé de diagnostic.

Freund qui fut un des premiers collaborateurs d'Abderhalden, et Brahm ont étudié l'action du sérum chez la femme

enceinte sur le placenta, par la méthode optique et par la méthode de dialyse. Chez la femme enceinte et par la méthode de dialyse. ils ont eu 33, 3 p. 100 de résultats contraires aux prévisions. J'ajoute que par la méthode optique, il y en eut 27, 6 p. 100. De plus sur 99 cas étudiés, ils observèrent 31 fois des résultats discordants avec les deux méthodes. Sur les 13 cas de femmes non enceintes étudiés par la méthode de dialyse, ils eurent 11 résultats négatifs et 2 résultats positifs.

Schäfer obtient sur 62 femmes enceintes, 2 résultats négatifs et sur 61 femmes non enceintes, 11 résultats positifs. Il préfère à la méthode de dialyse, la méthode optique. Cette dernière ne lui ayant donné que deux erreurs sur 65 cas étudiés.

Behne, sur 45 femmes enceintes, trouve 39 fois une réaction positive. Les résultats positifs chez la femme non enceinte, seraient pour lui surtout fréquents chez les femmes présentant un foyer purulent sur un point quelconque de leur appareil génital. Cet auteur a de même trouvé des résultats positifs chez l'homme et particulièrement chez les tuberculeux ou chez les malades ayant une affection du foie.

Bolaffio n'a trouvé que 70 p. 100 de réactions positives chez les femmes enceintes. Par contre il a presque constamment trouvé des réactions négatives chez les femmes non enceintes.

Herzberg, sur 44 cas étudiés, ne voit le résultat conforme à la théorie que dans 24 cas. Pour lui, la réaction faite avec le biuret donnerait des résultats plus précis que la réaction faite avec la ninhydrine.

Engelhorn, sur 48 femmes non enceintes trouve 31 fois une réaction positive. Pour lui la réaction d'Abderhalden n'a rien de spécifique et ne présente aucune valeur diagnostique.

Beaucoup plus troublantes encore se montrent les statistiques publiées par Werner et Winiwarter, assistants du professeur Wertheim à Vienne. Ils examinèrent par la méthode de dialyse 285 sérums, mais ils éliminèrent de cette série 110 cas, parce que leur technique était alors imparfaite.

Sur 22 sérums de femmes enceintes, ils eurent 20 fois une réaction positive.

Sur 39 sérums provenant de femmes ayant une affection aiguë des annexes, ils eurent 23 réactions positives et 14 négatives. Sur 11 cas de tumeurs génitales, ils eurent 9 résultats positifs. Sur 25 femmes normales, ils trouvèrent 21 réactions po-

sitives. En résumé sur 75 cas de femmes non enceintes ils eurent 53 réactions positives (53 insuccès). Ils étaient allés cependant plusieurs fois à Halle et se servirent, dans une partie de ces expériences, du placenta, qu'ils avaient, disent-ils, préparé sous la direction d'Abderhalden.

Ne pouvant admettre la conclusion qui découlait de ces recherches, ils firent une troisième série d'expériences, en multipliant pour chaque sérum, le nombre des dialyseurs. Sur les 40 nouveaux cas examinés se trouvaient 12 femmes enceintes, elles donnèrent 2 résultats erronés et 28 femmes non enceintes qui donnèrent 12 erreurs. De plus, examinant la réaction produite par un même sérum sur le même placenta, dans une série de dialyseurs différents, ils purent constater que les résultats obtenus ne présentaient aucune régularité. Les auteurs concluent leur mémoire en déniant toute valeur pratique à la méthode de dialyse employée comme méthode de diagnostic.

Flatow qui a surtout employé la méthode dite de coagulation n'a obtenu de même que des résultats très incertains. Des sérums prélevés sur des hommes lui ont donné des réactions positives ; il en fut de même pour de nombreux sérums prélevés sur des femmes non enceintes.

Michaelis et Lagermack n'ont pas obtenu de meilleurs résultats.

Kammerer, Clauz et Dieterich mettant en expérience des sérums provenant de sujets normaux ont observé des réactions positives en les faisant agir sur du placenta, sur du tissu cancéreux, etc. Ils n'attribuent aucune spécificité aux ferments protéolytiques du sérum.

Evler refuse de même toute spécificité et toute valeur diagnostique à la réaction d'Abderhalden. Il pense même que les ferments protéolytiques trouvés dans le sérum n'ont aucun rôle de défense. Ces ferments pouvant en effet attaquer certaines albumines et les décomposer en produits de segmentation plus toxiques pour la mère. (Cette théorie cependant ne va pas à l'encontre des idées d'Abderhalden qui a montré que dans certains cas les produits de segmentation pouvaient présenter une toxicité plus élevée que le produit initial segmenté.)

Enfin Le Lorier a publié à la Société d'obstétrique en février 1914 une première série de résultats obtenus à l'aide de la méthode de dialyse.

Il étudia 29 sérums prélevés sur des femmes enceintes ou

récemment accouchées et obtint 17 réactions positives, 5 douteuses et 7 négatives.

Il ne mentionna aucun résultat se rapportant à des femmes non enceintes, par contre l'examen de 18 sérums prélevés sur des hommes lui donna 6 réactions positives, 4 douteuses et 8 négatives.

De ces résultats disparates il conclut que la méthode de dialyse ne peut être que d'un très faible secours pour le clinicien mais qu'elle présente cependant un intérêt considérable au point de vue biologique.

3° Enfin une troisième série d'auteurs accordent une valeur réelle à la réaction tout en reconnaissant que dans certains cas elle peut donner des diagnostics erronés. La plupart insistent cependant sur la fréquence et même sur la constance des résultats positifs chez la femme enceinte alors que les erreurs ne s'observent que chez des femmes non enceintes et malades.

Ainsi Carey Pratt et Mac Cord insistent sur la possibilité des erreurs tenant au passage dans la circulation maternelle d'acides aminés provenant de la digestion. Pour eux le résultat positif est moins probant que le résultat négatif.

Ebeler trouve la réaction toujours positive chez la femme enceinte, mais il a deux réactions positives sur 9 sérums de femmes non enceintes examinées. Dans une nouvelle série publiée à Cologne, cet auteur confirme ses résultats. La réaction s'est toujours montrée positive chez 48 femmes enceintes, mais sur 29 femmes non enceintes, il a eu 6 insuccès Pour lui la réaction n'est pas strictement spécifique.

Lindig a toujours trouvé une réaction positive chez la femme enceinte, mais il a trouvé aussi que le sérum des cancéreuses ou des malades ayant une affection aiguë, pouvait attaquer le placenta.

Hirschfeld trouve de même constamment des résultats positifs dans les cas de grossesse, mais quelquefois une réaction positive chez la femme non enceinte.

William et Pearce ont obtenu de nombreux résultats positifs chez des femmes non enceintes.

Lurge trouve un résultat positif dans l'examen du sérum de 47 femmes enceintes. Sur 17 cas de femmes non enceintes dont le sérum fut examiné, il eut 6 réactions positives concernant

une tuberculeuse, une cancéreuse, 2 malades atteintes d'annexite, et 2 femmes saines.

Deutsch et Koeller ont obtenu 45 réactions positives chez 45 femmes enceintes, mais en examinant 10 sérums provenant de femmes non enceintes en période de menstruation, ils ont obtenu 6 réactions positives. Ces réactions étaient un peu plus faibles que celles obtenues avec les sérums de femmes enceintes.

Mayer a examiné 181 sérums, mais il élimina 11 cas dont les résultats erronés ponvaient être dus à des fautes de technique. Sur les 170 cas qui lui restent : 5 ont donné des réactions douteuses, 4 sérums de femmes enceintes sur 94 examinés lui ont donné des résultats négatifs, et 14 sérums de femmes non enceintes sur 71 examinés lui ont donné des résultats positifs, 7 de ces derniers sérums provenaient de femmes atteintes de tumeur maligne.

Byleveld a toujours trouvé une réaction positive chez la femme enceinte et le plus souvent une réaction assez intense ; mais il a obtenu quelques réactions positives chez la femme non enceinte et même une réaction positive chez un homme. Il en conclut que tous les sérums contiennent des ferments capables d'attaquer l'albumine placentaire coagulée. Mais ces ferments agissent plus énergiquement pendant la grossesse et quelques jours avant la période de menstruation.

Sünde semble avoir obtenu des réactions assez variables suivant le placenta utilisé.

Lange a de même observé quelques résultats inattendus dans les réactions qu'il a pratiquées, mais il hésite à affirmer si ces résultats sont dus à des fautes de technique ou si au contraire la spécificité des ferments protéolytiques n'existe pas d'une manière absolue.

A des conclusions semblables aboutissent les recherches de Akimoto, de Kjaergaad, de Jellinghaus et Losée, de Sproat, Hearney et Davis et de Schmidt.

Mironowa a toujours obtenu une réaction positive chez la femme enceinte, mais 6 réactions positives sur 36 sérums provenant de femmes non enceintes. Pour cet auteur, la réaction est en effet souvent positive chez les femmes qui présentent une inflammation aiguë des annexes. La réaction n'est donc pas strictement spécifique mais possède une grosse valeur, puisque

dans les cas négatifs elle permet d'éliminer l'idée d'une grossesse.

Pour Allmann la réaction est toujours positive chez la femme enceinte mais elle peut être encore positive chez les femmes non enceintes atteintes, soit d'une tumeur de l'appareil génital, soit d'une affection aiguë des annexes.

Rohrhurst, rapporte les résultats de 130 examens, 80 femmes enceintes lui ont donné 79 réactions positives, et 50 femmes non enceintes, 42 réactions négatives. Les 8 cas où cette réaction donna un résultat erroné, concernaient des femmes atteintes de tuberculose, d'annexite ou de fibrome utérin.

Porchownich trouve la réaction positive chez la femme enceinte, mais dans 29 cas où il rechercha cette réaction chez des femmes non enceintes, il la trouva 9 fois positive chez des femmes ayant des annexites et 4 fois positives chez des femmes atteintes de fibromes, soit 13 erreurs sur 29 cas.

Parsamow a étudié cette réaction dans plusieurs séries et l'a toujours trouvée positive chez la femme enceinte normale, mais sur 47 femmes non enceintes, il a obtenu 31 réactions positives et 16 réactions négatives. Dans une seconde série, il a obtenu des erreurs dans la moitié des cas.

Nous venons ainsi d'analyser les principaux travaux cherchant à établir la valeur de la réaction d'Abderhalden dans le diagnostic de la grossesse. Nous voyons combien sont grandes les divergences qui existent entre les opinions de leurs auteurs.

Pour les uns, la méthode de dialyse bien appliquée ne donne que des succès, pour les autres, sa valeur diagnostique est presque nulle. Nous pouvons remarquer que d'une manière générale, les résultats négatifs chez la femme enceinte sont extrêmement rares, même pour les expérimentateurs qui ont eu des résultats très médiocres. Il en résulte que la grande majorité des auteurs concluent à la valeur diagnostique de la réaction négative pour affirmer l'absence de la grossesse. *Nous nous trouvons de ce fait en accord sur ce point avec la plupart d'entre eux.*

Cette première conclusion en quelque sorte générale et de principe étant formulée et acceptée, étudions certains points particuliers telle que la date de l'apparition de la réaction, sa durée, les causes qui peuvent en faire varier l'intensité, etc.

1° A quelle époque de la grossesse la réaction devient-elle positive ?

Abderhalden l'a reconnue positive dans les quinze premiers jours, si bien que pour lui, la dissémination des cellules placentaires dans l'organisme maternel n'est pas nécessaire. Le simple passage dans la circulation de la mère, de certaines substances provenant de la désintégration des cellules fœtales suffirait pour provoquer cette réaction.

Rubsamen a trouvé, dit-il, une réaction légèrement positive chez une femme qui ne pouvait être enceinte que de huit jours.

Frank et Heimann recherchèrent cette réaction dans le sérum de 33 femmes dont la grossesse ne pouvait être affirmée cliniquement. Leurs résultats furent confirmés par l'examen ultérieur de ces femmes. Pour ces auteurs, la réaction devient positive quinze jours après la fécondation. A cette époque, les villosités choriales sont formées, les lacs sanguins maternels les baignent déjà; il se produit en même temps une néoformation considérable de capillaires.

Markus et M^lle^ Sabin ont trouvé cette réaction positive huit jours après la date où les règles devaient apparaître.

D'autres auteurs l'ont trouvé nettement positive dans le premier mois.

Nous avons fait peu de réactions chez des femmes dont la grossesse était encore douteuse, nous n'avons pratiqué que 20 réactions chez des femmes enceintes de un à trois mois : elles ont toutes été positives et ont été cotées de la manière suivante :

Nous avons obtenu en effet

6 fois	une réaction	cotée	++
8	—	—	+++
5	—	—	++++
1	—	—	+++++

Pour nous cette réaction existe dès les premiers mois, mais nous ne pouvons encore, d'après nos résultats, en fixer avec précision la date d'apparition. Cependant la conclusion qui se dégage de l'ensemble de ces résultats est que l'*examen du sérum semble pouvoir donner un résultat positif dès le premier mois de la grossesse.*

2° Combien de temps après l'accouchement cette réaction disparaît-elle ?

Abderhalden a retrouvé la réaction positive quinze jours

après l'accouchement, elle semble redevenir négative du vingtième au trentième jour des suites de couches, cependant Markus l'a retrouvée positive dix-huit jours après l'accouchement et négative au bout de quatre semaines.

Pour Lurge elle peut être déjà redevenue négative au septième jour.

Pour Lindig la réaction est le plus souvent positive dix jours après l'accouchement.

Scherer ayant étudié 37 cas de femmes accouchées depuis sept à douze jours a retrouvé la réaction 9 fois négative. Cependant cette réaction peut persister plus longtemps dans les cas d'infection puerpérale.

Behne l'a vue positive chez une femme infectée, plus de quatre semaines, après l'accouchement.

Nous avons étudié le sérum de quatre femmes, dix jours après l'accouchement, les suites de couches ayant été normales. Nous avons mis le sérum de ces femmes en présence : 1° du placenta d'une femme normale quelconque et 2° de leur propre placenta ; celui-ci avait été préparé le jour de leur accouchement et conservé depuis dans l'eau chloroformée et sous le toluol.

Le sérum de l'une d'elles qui, au moment du travail avait donné une réaction cotée + + + + + sur son propre placenta, donna une réaction 0 sur ce même placenta et + + sur un autre placenta. Les trois autres sérums qui avaient donné des réactions cotées + + +, + + + +, et + + + sur leur placenta et sur un autre placenta ne donnaient plus que des réactions cotées + +, sur ces mêmes placentas.

Le fait pour une mère de nourrir et de ne pas avoir encore eu son retour de couches, ne semble pas influencer le sens de la réaction. Nous avons cependant obtenu deux réactions positives chez deux nourrices accouchées depuis plusieurs mois.

Rubsamen l'a trouvée négative chez plusieurs nourrices accouchées depuis plus d'un mois et qui n'ayant pas eu leur retour de couches, se croyaient de nouveau enceintes.

Par contre Freund et Brahm ont retrouvé la réaction positive chez deux femmes qui avaient accouché deux mois plus tôt et qui nourrissaient.

Ces faits concordent avec nos résultats.

En résumé, la date de la disparition de la réaction peut être assez irrégulière, elle peut redevenir négative au bout d'une

dizaine de jours chez quelques femmes, tandis que chez d'autres elle est encore positive plusieurs semaines après l'accouchement souvent même après deux ou trois mois. Mais dans tous les cas il semble que la réaction s'atténue progressivement avant de disparaître.

3° L'intensité de la réaction varie-t-elle suivant l'âge de la grossesse?

Pour Abderhalden, la réaction diminue à la fin de la grossesse, et devient plus intense dans les premiers jours du puerperium.

Schlimpert et Hendry arrivent à la même conclusion mais pensent que le sang recueilli pendant le travail donne une réaction plus intense.

Pour Rubsamen, Maccabruni et Mironowa, la réaction est plus intense dans la première moitié de la gestation.

Au contraire, d'après les tableaux de Schiff, la réaction paraît plus accusée dans les derniers mois.

Franz et Jarisch ont de même observé des réactions plus fortes à la fin de la grossesse.

D'autres auteurs admettent une autre conclusion. Ainsi pour Ekler, Lindig, Stange et Heimann, l'intensité de la réaction est indépendante de l'âge de la grossesse.

Si on se reporte à nos résultats cités plus haut, on voit que l'intensité de la réaction semble augmenter un peu à la fin de la grossesse. Cette intensité variant du reste dans de grandes proportions, suivant les cas individuels.

On peut donc conclure en disant que l'*intensité de la réaction peu influencée par l'âge de la grossesse, est cependant un peu plus forte dans les derniers mois.*

4° Le choix du placenta mis en expérience est-il indifférent?

Nous avons utilisé un certain nombre de placentas, le même organe servant rarement plus d'une quizaine de jours après sa préparation. La plupart des placentas provenaient de femmes à terme et sans aucune tare pathologique; nous n'avons observé aucune différence frappante entre les divers résultats fournis par les examens auxquels ils ont servi.

Nous avons utilisé dans d'autres expériences des placentas jeunes, placentas recueillis au cours d'avortements, en procé-

dant de la même manière que pour les autres. Ils semblent avoir donné des réactions à peu près identiques.

Ainsi :

Trois sérums qui mis en présence d'un placenta normal avaient donné des réactions cotées + + + +, + + + et + + + + + donnèrent avec un placenta de deux mois et demi les réactions + + +, + + et + + + + +.

Plusieurs expériences ont été faites en faisant agir le même sérum sur deux placentas différents, mais provenant de grossesses de même âge : quel que soit le placenta employé les résultats ont été à peu près identiques. C'est ainsi que notant les actions de ces sérums sur ces placentas, nous n'avons jamais trouvé de différences supérieures à 1 degré sur une échelle de 0 à 6. Ainsi, sur 38 sérums essayés avec plusieurs placentas et provenant aussi bien de femmes enceintes que de femmes non enceintes, nous avons obtenu 24 fois des résultats égaux sur les différents placentas et 14 fois une différence de une notation.

Cette conclusion est encore exacte si l'on compare l'action du sérum de femmes normales en travail sur un placenta quelconque et sur leur propre placenta recueilli et préparé immédiatement après l'accouchement.

Si l'on additionne les chiffres obtenus en cotant l'action du sérum de 11 femmes en travail : 1° sur un placenta quelconque; 2° sur leur propre placenta, on arrive dans les deux cas au même total.

Ainsi en cotant l'action du sérum de ces 11 femmes en travail sur leur propre placenta, nous avons obtenu :

5	fois une	réaction	cotée + + +
4	—	—	+ + + +
2	—	—	+ + + + +

Les mêmes sérums mis en présence d'un autre placenta donnèrent :

6	fois une	réaction	cotée + + +
3	—	—	+ + + +
1	—	—	+ + + + +
1	—	—	+ + + + + +

Il est rare que dans leurs articles, les auteurs spécifient l'origine ou l'âge d'un placenta, lorsqu'il s'agit d'un placenta provenant d'une femme normale; la plupart pensent donc que l'âge

du placenta mis en expérience est indifférent et que l'on doit avoir les mêmes résultats avec le placenta d'une grossesse jeune et avec celui d'une grossesse à terme ; c'est cette opinion que résume Lindig en disant *que l'action du sérum de la femme enceinte sur le placenta, n'est pas facteur de l'âge de la grossesse qui a fourni le placenta.*

Enfin, nous croyons utile d'insister sur ce fait qu'il existe certains placentas très difficiles à nettoyer et dont l'emploi ne doit se faire qu'avec les plus grandes précautions, ce sont des placentas le plus souvent pathologiques, riches en foyers hémorragiques anciens. Ces placentas remplis de noyaux d'infarctus, quelquefois même transformés en certains points en tissus fibreux, comme on les trouve chez des femmes qui ont eu de l'albumine pendant leur grossesse, sont extrêmement difficiles à préparer et à débarrasser du sang qu'ils contiennent.

Si on met en expérience un placenta pathologique, placenta provenant d'une éclamptique, d'une albuminurique, d'une femme atteinte de vomissements incoercibles, les résultats semblent changer, comme nous le verrons plus loin [1].

5° Peut-on remplacer l'albumine placentaire par d'autres albumines d'origine fœtale ?

Il semblait *a priori* très simple de faire agir le sérum de la mère sur le sérum de l'enfant, c'est-à-dire de rechercher dans son plasma la présence d'un ferment actif sur les albumines du sérum fœtal.

Abderhalden, le premier, a cherché à résoudre ce problème qui, en cas de succès aurait, dit-il, singulièrement simplifié sa technique, mais les résultats qu'il obtint semblent être restés négatifs. D'autres auteurs, élèves d'Abderhalden, essayèrent l'action du sérum maternel sur le sérum fœtal et obtinrent aussi des réactions négatives.

Nous avons recherché cette réaction dans quelques expériences. Nous n'avons pas mêlé directement les deux sérums l'un à l'autre. L'addition des substances capables de réagir sur la ninhydrine contenue dans chaque sérum, aurait peut-être suffi pour donner une somme de ces substances susceptibles de donner une réaction positive, sans que cette réaction soit pro-

1. Voir page 114.

duite par le dédoublement de l'albumine employée comme substratum.

Nous avons donc fait coaguler le sérum du fœtus au bain-marie, puis nous avons haché le coagulum en morceaux assez fins, que nous avons fait bouillir plusieurs fois. Nous avons ensuite examiné le filtrat du liquide d'ébullition et nous l'avons fait réagir sur 1,5 centimètre cube de la solution de ninhydrine à 1 p. 100 comme s'il s'était agi de la préparation du placenta. Au bout d'un certain temps, le filtrat ayant servi à l'ébullition de ces blocs d'albumine ne contenait plus de substances capables de réagir sur la ninhydrine; nous l'avons employé alors comme substratum. Nous avons ainsi pratiqué 9 expériences.

Nous avons fait agir sur ces blocs 6 fois du sérum provenant de femmes enceintes normales et 3 fois du sérum provenant de la mère du fœtus ayant fourni le sérum mis à coaguler.

Nous avons toujours obtenu un résultat négatif.

Aussi nous pouvons conclure que si le sérum de la mère contient bien un ferment capable de dédoubler les albumines placentaires, il ne contient pas de ferments susceptibles d'agir sur les albumines du sérum fœtal.

Ce point très important montre bien qu'il s'agit là d'une réaction de défense dirigée contre les éléments placentaires.

Nous avons fait de même coaguler le sérum de 6 femmes enceintes ou en travail, puis nous avons mis en présence des coagulums ainsi obtenus, d'autres sérums prélevés sur des femmes en travail ou provenant de sang du cordon.

Nous avons obtenu dans ces expériences des résultats constamment négatifs.

Nous avons encore fait agir le sérum de quelques femmes enceintes sur des fragments préparés avec du foie, du rein et du cœur de fœtus. Nous avons le plus souvent obtenu des réactions légères cotées + + et dans quelques cas des réactions négatives. Lorsque ces réactions positives existaient, elles étaient toujours inférieures à la réaction produite par le même sérum sur le placenta. Ces résultats sont à peu près identiques à ceux de Decio qui, en faisant agir du sérum de femme enceinte sur des albumines fœtales, a obtenu 10 réactions positives contre 3 négatives en utilisant du foie de fœtus, quelques réactions positives en employant les reins et les muscles du fœtus

et une réaction positive en utilisant des fragments prélevés sur l'ensemble de l'embryon.

Dans trois cas nous avons encore recherché l'action du sérum de la femme enceinte sur le chorion isolé des autres membranes; nous avons obtenu deux réactions négatives et une réaction très faible.

Mayer a substitué au placenta des fragments de môle hydatiforme qu'il a lavés et traités par l'ébullition comme du placenta normal. Il a obtenu avec ce nouveau substratum des résultats à peu près identiques à ceux que lui avait donnés le placenta normal.

Deutsch et Kœhler ont essayé la réaction en substituant au placenta des fragments de membrane déciduale. L'examen de 45 sérums ne leur a donné dans ces conditions que 16 réactions positives.

Au lieu d'utiliser une albumine différente comme substratum on peut faire varier le deuxième facteur de la réaction, c'est-à-dire le liquide qui contient le ferment (le sérum de la femme enceinte dans le cas qui nous occupe.)

On a pu le remplacer :

1° Par des liquides d'origine maternelle ;

2° Par des liquides d'origine fœtale ;

3° Par des liquides d'origine ovulaire.

1° **Liquides d'origine maternelle**. — On a essayé successivement :

a. Le liquide céphalo-rachidien de la mère : Lindig, Maccabruni, Lichtenstein pensent que ce liquide ne contient pas de ferments antiplacentaires lorsqu'il a été prélevé sur une femme enceinte normale. Ainsi Lichtenstein a expérimenté le liquide céphalo-rachidien de 10 femmes (6 femmes enceintes et 4 femmes non enceintes) sur du placenta normal. Il a obtenu constamment des résultats négatifs. Nous avons fait cette réaction une seule fois, nous nous sommes servi du liquide céphalo-rachidien d'une éclamptique, que nous avons fait agir sur du placenta normal. *Nous avons obtenu un résultat négatif.*

b. L'urine de la mère : Quelques auteurs ont essayé l'action de l'urine (Maccabruni) ; ils n'ont obtenu que des résultats négatifs.

Marfield a mis à dialyser des urines de femmes gravide sans addition d'aucun substratum. Or cette urine donne des produits de dialyse donnant une réaction positive avec la ninhydrine. Cette réaction présentée par l'urine apparaît à la fin du 2e mois, augmente d'intensité jusqu'au 8e mois et disparaît une dizaine de jours après l'accouchement.

Mayer fait remarquer cependant que cette réaction ne prouve rien. En effet, l'urine peut contenir une assez forte proportion de substances capables de réagir sur la ninhydrine. D'autre part, si l'on essaye de les séparer de l'urine, on modifie nécessairement la composition de celle-ci, et la réaction obtenue n'a plus aucune valeur.

c. La bile : Lindig a essayé l'action de la bile sur le placenta. Les résultatats qu'il obtint dans les cas normaux furent douteux.

d. Le lacto-sérum : D'autres auteurs et nous-mêmes avons essayé l'action du lacto-sérum sur le placenta, *nous n'avons obtenu que des résultats incertains.*

2° Liquides d'origine fœtale — Quelques auteurs ont recherché l'action du sérum fœtal sur le placenta. Les résultats obtenus furent assez variables.

Ainsi Lichtenstein a obtenu, sur 5 réactions, 5 résultats négatifs.

Les résultats obtenus par Decio sont également négatifs. Par contre, Maccabruni, Lurge et Mayer ont trouvé dans quelques cas des réactions positives. Ainsi Maccabruni arrive même à admettre que les ferments de défense anti-placentaires peuvent passer de la mère au fœtus.

Mayer pense au contraire qu'il peut exister dans le sang fœtal des ferments protéolytiques dirigés contre les éléments maternels du placenta.

Nous avons pratiqué toute une série de réactions de ce genre. Immédiatement après la naissance de l'enfant le cordon était lié, puis coupé. Il s'écoulait une certaine quantité de sang par le bout placentaire, on le recueillait dans un vase stérile et on laissait le sérum exsuder spontanément.

Bien que nous nous abstenions avec soin de toucher au caillot, de le remuer ou de le transvaser, les réactions produites

avec le sérum du sang du cordon étaient souvent inutilisables. En effet :

1° Le sérum provenant du sang du cordon s'hémolyse beaucoup plus facilement que le sérum de la mère.

2° Le témoin fourni par le dialyseur contenant le sérum seul donne le plus souvent une réaction faible, mais quelquefois assez intense.

Cette réserve faite, nous avons obtenu, en faisant agir des sérums provenant du sang du cordon sur les placentas normaux, les résultats suivants.

Sur 11 cas, nous avons obtenu :

5 fois	une réaction	cotée	0
3	—	—	++
3	—	—	+++

Parmi les sérums ayant donné une réaction cotée ++, un témoin (sérum seul) avait réagi.

Parmi les trois sérums ayant donné nne réaction cotée +++, deux témoins (sérum seul) avaient donné une réaction cotée ++.

Nous avons fait ensuite agir ces mêmes sérums provenant d'enfants nouveau-nés sur des fragments de placentas préparés avec leur propre placenta. *Nous avons obtenu des réultats absolument identiques.*

Nous avions, dans la même expérience, essayé les sérums des mères sur un placenta normal et sur leur propre placenta ; nous avons obtenu :

6 fois	une réaction	cotée	+++
3	—	—	++++
1	—	—	+++++
1	—	—	++++++

Nous voyons que l'action du sérum du cordon sur le placenta fait très souvent défaut. Lorsqu'elle existe, elle semble toujours beaucoup plus faible que l'action du sérum de la mère sur le même placenta.

3° **Liquides d'origine ovulaire.** — On a enfin essayé l'action du liquide amniotique sur le placenta.

Maccabruni a obtenu des résultats positifs dans ses réactions, mais le témoin obtenu avec le dialysat du liquide amniotique

seul avait donné une forte réaction positive. Il ne conclut donc pas au passage des ferments antiplacentaires dans le liquide amniotique, mais à l'existence dans ce liquide d'une quantité assez élevée de substances capables de réagir sur la ninhydrine.

D'autres auteurs ont apporté des résultats négatifs. Nous avons essayé cette réaction trois fois *et nous avons obtenu des réactions à peu près identiques, en faisant réagir sur la ninhydrine le dialysat résultant de l'action du liquide amniotique sur le placenta et le dialysat du liquide amniotique seul. Il semble donc que le liquide amniotique renferme des substances capables de réagir sur la ninhydrine, mais ne contient pas de ferments antiplacentaires.*

Résultats de la méthode de dialyse dans les cas de grossesse pathologique

Certains états pathologiques peuvent-ils modifier, lorsqu'ils compliquent la grossesse, le sens des réactions produites sur le placenta par le sérum des femmes enceintes?

Nous étudierons successivement les réactions de ce sérum dans les cas de

1° Rétention placentaire et de mort du fœtus;

2° Dans les cas de grossesse extra-utérine;

3° Dans certains cas d'intoxication gravidique.

1° **Rétention placentaire et mort du fœtus.** — Lorsque le fœtus mort est retenu *in utero*, que devient la réaction? Peut-on se baser sur elle, pour affirmer la vie ou la mort du fœtus?

Wallich nous posait cette question quand nous faisions notre communication à la Société d'Obstétrique. Ce point avait déjà attiré l'attention d'un certain nombre d'auteurs.

Pour Lichtenstein, du moment qu'il reste quelques débris placentaires dans l'utérus, il peut passer des albumines fœtales dans le sang maternel. De ce fait on ne peut se baser sur cette réaction pour affirmer que le fœtus est encore vivant. Cependant Lichtenstein a trouvé la réaction deux fois négative chez 2 femmes qui conservaient *in utero* un fœtus momifié.

L'existence dans la cavité utérine, de débris placentaires, d'un polype placentaire (Ekler, Jonas), d'une tumeur maligne d'origine placentaire (déciduome malin, Paltauf) suffit pour rendre la réaction positive.

Nous avons pratiqué ces réactions sur des sérums de femmes qui retenaient dans leur utérus un fœtus mort. Le diagnostic de la mort du fœtus au moment de la prise du sang, fut du reste vérifié par le fait que ces femmes accouchèrent toutes quelques jours plus tard, de fœtus macérés.

Nous avons obtenu :

3 fois	une réaction	cotée	0
2	—	—	++
1	—	—	+++

Nous avons de même examiné le sérum de femmes en état de rétention placentaire. Nous avons obtenu :

1 fois	une réaction	cotée	++
2	—	—	+++
2	—	—	++++

Nos résultats nous font donc conclure que tant qu'un fragment de placenta est vivant, tant qu'il présente des échanges nutritifs avec le sang maternel, la réaction peut rester positive.

Par contre, dans les cas ou le fœtus est macéré ou momifié, l'œuf n'est plus qu'un corps étanger dans l'utérus. Ses éléments sont séparés du sang maternel par une coque constituée par des cellules mortes qui ne permettent plus aucun échange nutritif. La réaction peut alors redevenir négative. *La réaction positive disparaît en somme progressivement, dans ces cas, comme si la femme avait accouché.*

2° Grossesse extra-utérine. — Le plus grand intérêt pratique que pourrait présenter la réaction d'Abderhalden, si sa valeur diagnostique était absolue, serait de permettre le diagnostic des grossesses extra-utérines. Peut-on trouver dans cette réaction, une méthode de diagnostic certaine, entre la grossesse extra-utérine et d'autres affections tubaires ou utérines avec lesquelles la grossesse ectopique peut être confondue. On sait combien le diagnostic des grossesses extra-utérines peut être difficile en clinique et combien la précision d'un diagnostic précoce peut avoir d'importance dans la conduite du chirurgien.

Tous les auteurs qui ont étudié la réaction d'Abderhalden dans la grossesse, rapportent quelques cas de réactions faites pour des grossesses extra-utérines. Les mêmes divergences se retrouvent dans leurs résultats.

Ainsi Rubsamen a trouvé 6 résultats positifs sur 6 grossesses extra-utérines examinées.

Ekler, Tschardnowski, Jonas, Henkel, Gambaroff ont toujours obtenu des réactions positives dans des cas de grossesse extra-utérine. Lichtenstein a de même trouvé des réactions positives dans 2 cas de grossesse extra-utérine jeune, dans 3 cas d'hématocèle enkystée et chez une femme présentant une grossesse abdominale arrivée au terme de sept mois.

Pour Mayer, la réaction est toujours positive dans les cas de grossesse récente, elle peut être négative dans les cas de grossesse morte.

Jaworski a trouvé 2 réactions positives dans 2 cas de grossesse extra-utérine vivante et 3 réactions négatives dans 3 cas de grossesse extra-utérine morte depuis longtemps.

Scherer a de même trouvé 6 résultats positifs et 1 résultat négatif. Cette dernière réaction se rapporte à un cas de grossesse extra-utérine où le fœtus encore décelable, était cependant complètement momifié.

Veit a trouvé des résultats positifs dans des cas de grossesse extra-utérine vivante et des résultats négatifs dans des cas de grossesse extra-utérine morte.

D'autres auteurs ont trouvé des résultats moins précis. Ainsi sur 3 cas examinés, Freund et Brahm trouvent une réaction positive et 2 réactions négatives.

Lederer examina le sérum de 14 femmes chez lesquelles on avait diagnostiqué cliniquement l'existence d'une grossesse extra-utérine. Il trouva 10 réactions positives. Or 4 femmes seulement présentaient une grossesse ectopique. Les autres étaient atteintes de salpingite et de tumeur ovarienne. Herzberg a obtenu de nombreuses erreurs en cherchant à obtenir ce diagnostic par la méthode de dialyse. Porchownick a obtenu dans 13 cas de grossesse extra-utérine, vérifiés par l'intervention, 11 résultats positifs. Pour cet auteur, la réaction serait en général moins intense que dans les cas de grossesse normale.

Parsamow a obtenu, sur 7 réactions, 5 résultats positifs et 2 réactions négatives. Behne a obtenu, sur 4 cas, 3 réactions positives et Lurge 2 réactions positives et 2 réactions négatives.

Nous avons pratiqué 7 réactions pour des cas de grossesse extra-utérine; nous les diviserons en deux séries, selon qu'il

s'agissait de grossesses extra-utérines vivantes ou de grossesses extra-utérines mortes. Sur 2 cas de grossesse extra-utérine vivante, nous avons obtenu une fois une réaction cotée +++ et une fois une réaction cotée ++-+++.

Nous avons donc eu là des réactions analogues et aussi fortes que celles que nous avions pu observer avec des sérums de femmes enceintes normales. Ces deux femmes ont été opérées et le diagnostic a été confirmé par l'intervention.

Nous avons observé 5 cas de grossesse extra-utérine morte et nous avons obtenu 4 fois une réaction cotée ++ et une fois une réaction cotée 0.

Trois de ces femmes furent opérées ultérieurement pour hématocèle ou hématosalpinx ; les deux autres guérirent sans intervention.

Nous rappelons l'histoire clinique d'une de ces dernières, que nous devons à notre maître, M. Bonnaire, et qui nous semble particulièrement intéressante. Il s'agissait d'une nullipare, qui après avoir eu un retard de plusieurs semaines, présenta quelques pertes sanguines assez abondantes, des phénomènes douloureux abdominaux, etc...

Au moment de son entrée à la Maternité, M. Bonnaire trouva dans un cul-de-sac une masse unilatérale assez volumineuse, et posa le diagnostic de grossesse extra-utérine. Comme la malade ne présentait aucun symptôme inquiétant, elle fut mise au repos et à la glace. Nous fîmes quelques jours plus tard, un premier prélèvement de sang; son sérum nous donna, en présence d'un placenta normal, une réaction cotée ++.

Quinze jours plus tard, cette femme était presque complètement guérie, sans aucune intervention. Plus de pertes, plus de phénomènes douloureux, la masse qui bombait dans le cul-de-sac avait presque complètement disparu. Nous lui fîmes un deuxième examen ; il nous donna un résultat complètement négatif.

Dans ce cas, le sens de la réaction a donc semblé suivre une évolution parallèle à celle de la lésion. Il est probable, en effet, qu'il s'agissait d'une grossesse extra-utérine dont le fœtus venait de mourir au moment où nous avons fait la première réaction. L'œuf était complètement résorbé lors du deuxième examen. On voit que les cas de grossesse extra-utérine morte peuvent donner des réactions identiques à celles que l'on obtient dans les cas de fœtus mort *in utero*.

Aussi, bien que nos résultats sur ce point soient encore peu nombreux, nous pensons que la réaction est toujours positive dans les cas de grossesse extra-utérine vivante. Par contre la réaction diminue lorsque la grossesse meurt. Elle peut devenir négative après un certain temps. Mais si les réactions observées dans les cas de grossesse extra-utérine sont toujours positives, les réactions obtenues dans certains cas d'affections génitales, pouvant simuler une grossesse extra-utérine, sont aussi quelquefois positives. Ainsi, certaines salpingites avec collections purulentes enkystées, certains fibromes hémorragiques peuvent donner, comme nous l'avons dit plus haut, des réactions positives.

Nous arriverons donc pour la grossesse extra-utérine aux mêmes conclusions que pour la grossesse normale et nous dirons : *une réaction négative signifie bien absence d'une grossesse extra-utérine en évolution, mais une réaction positive ne signifie pas forcément présence d'une grossesse.*

3° **Cas d'intoxication gravidique**. — Si au point de vue du diagnostic de la gestation, la réaction d'Abderhalden ne semble pas présenter une valeur absolue, par contre et comme le disait notre maître, M. le professeur Bar, « c'est une réaction de tout premier plan, lorsqu'il s'agit d'étudier les processus généraux qui se passent chez la femme enceinte ». Cette méthode trouvera donc, semble-t-il, une application très importante dans l'étude des cas pathologiques qui résultent de l'apparition chez la mère, de certains troubles et de certaines lésions provoqués chez elle par la présence du fœtus. Les résultats fournis par cette réaction semblent donc présenter, au premier abord, une importance considérable, lorsqu'on les applique à l'étude pathogénique des intoxications gravidiques. Nous l'étudierons chez des albuminuriques, chez des femmes atteintes de vomissements incoercibles, chez des éclamptiques, etc.

A. Chez les albuminuriques. — Nous avons recherché l'action du sérum de 8 albuminuriques sur le placenta normal.

Nous avons obtenu.

4 fois une réaction cotée +++
3 — — ++++
1 — — +++++

Nous avons ensuite recherché les réactions produites sur le placenta d'albuminuriques par les sérums prélevés sur des femmes normales. Nous les avons comparées à l'action de ces mêmes sérums sur du placenta normal. Les résultats furent à peu près identiques. Il s'agissait dans nos observations d'albuminuriques arrivées en général au septième ou huitième mois de leur gestation et ne présentant pas des formes d'albuminurie très graves.

Certains auteurs, Abderhalden, Aschner, Veit pensent qu'il est possible de dédoubler l'albumine retirée de l'urine des femmes atteintes de néphrite gravidique, en faisant agir sur cette albumine du sérum de femme enceinte normale. Pour ces auteurs, en effet, certaines protéines étrangères au plasma et d'origine placentaire passent dans le sang pendant la grossesse. A l'état normal ces combinaisons y sont dédoublées par l'action des ferments de défense, mais chez la femme atteinte d'albuminurie gravidique, cette décomposition s'y fait d'une manière très défectueuse. Les albumines s'accumulent dans le plasma et sont finalement éliminées par les reins.

Aschner pense donc que si l'on isole l'albumine contenue dans l'urine d'une femme atteinte de néphrite gravidique ou d'éclampsie et qu'on la mette en présence du sérum d'une femme enceinte normale, une certaine quantité de cette albumine sera dédoublée. Par contre l'albumine provenant de l'urine d'une femme atteinte de néphrite banale ne subira pas cette réaction.

Une conclusion sur cet ordre d'expériences, ne doit pas être acceptée sans réserve.

L'albumine qu'on trouve dans une urine de femme enceinte est à la vérité d'origine complexe chez une éclamptique : l'albuminurie pouvait préexister à la grossesse et l'albumine urinaire n'est pas de celles qui peuvent être attaquées par du sérum de femme enceinte.

Dans la masse d'albumine que peut contenir une urine de femme enceinte une partie seulement, et la proportion de cette albumine est très variable, est d'origine fœtale et est susceptible d'être attaquée. Les chances d'obtenir un résultat franchement positif, sont donc moindres, que le poids de l'albumine urinaire le pouvait faire *a priori* espérer.

Si d'autre part on se rappelle qu'il suffit de l'existence dans le dialyseur, d'une simple trace de cette albumine particulière

ayant une origine placentaire, pour rendre la réaction positive, on comprendra que les résultats précédents ne doivent être enregistrés qu'avec prudence.

Nous avons donc retiré de l'urine de 4 femmes enceintes les quelques grammes d'albumine que ces urines renfermaient; nous avous eu recours au procédé suivant : L'urine est acidifiée par quelques gouttes d'acide acétique, on y ajoute une petite quantité de chlorure de sodium et l'on fait bouillir le tout. On filtre, on lave le dépôt à l'eau distillée et l'on fait bouillir plusieurs fois le magma recueilli jusqu'à ce que le filtrat de son eau d'ébullition ne donne plus aucune réaction sur la ninhydrine. On expérimente ensuite cette albumine, en la mettant dans le dialyseur comme s'il s'agissait d'un fragment de placenta.

Les sérums de 3 femmes enceintes normales qui en présence d'un placenta normal avaient donné des réactions cotées + + + + donnèrent en présence de ces 3 albumines une réaction négative.

Par contre, le sérum d'une autre femme fortement albuminurique qui avait donné sur un placenta normal une réaction cotée + + + + + donna une réaction + + sur l'albumine retirée de son urine.

Enfin le sérum d'une femme atteinte de vomissements incoercibles donna une réaction + + + sur du placenta et une réaction négative sur l'albumine retirée de son urine.

Ces résultats sont donc assez variables; nous ne pouvons en tirer aucune conclusion, en nous basant exclusivement sur nos seules expériences.

B. Chez les femmes atteintes de vomissemente incoercibles. — Peu d'auteurs ont publié jusqu'à présent des résultats précis obtenus avec du sérum provenant de femmes atteintes de vomissements incoercibles. Nous signalerons cependant les auteurs suivants :

Jaworski a obtenu, dans les cas de vomissements incoercibles des réactions souvent très faibles.

Parsamov a obtenu, dans un cas, une réaction positive.

Mayer a obtenu des réactions très faibles, en faisant agir le sérum de femmes atteintes de vomissements incoercibles sur leur placenta et sur d'autres placentas.

Decio a obtenu des résultats négatifs. Lederer a obtenu une

réaction négative chez une femme atteinte de vomissements incoercibles et enceinte de trois mois.

Les résultats obtenus sur cette question paraissent donc assez concordants. Dans les cas de vomissements incoercibles, la réaction semble diminuer notablement et peut même devenir complètement négative.

Nous avons eu l'occasion d'examiner à la Clinique Tarnier le sérum de 7 femmes atteintes de vomissements de la grossesse. Parmi celles-ci, 3 présentaient des vomissements peu graves qui guérirent au bout de quelque temps de traitement, sans que l'on ait été obligé d'interrompre leur grossesse. Leurs sérums mis en présence de deux placentas normaux donnèrent les réactions suivantes :

	Placenta n° 1.	Placenta n° 2.
	—	—
Sérum de la première femme. . . .	++++	++++
Sérum de la deuxième femme. . . .	++++	+++
Sérum de la troisième femme. . . .	+++	++

Beaucoup plus intéressants apparaissent les résultats fournis par l'examen des sérums des 4 autres femmes.

La première présentait une forme très grave de vomissements.

Nous fîmes agir : 1° son sérum sur le placenta d'une femme normale : nous avons obtenu une réaction cotée + + + + et 2° le sérum d'une autre femme enceinte normale sur le même placenta : celui-ci donna la réaction + + + + +

Puis nous préparâmes, pour l'utiliser dans la méthode de dialyse, le propre placenta de la femme atteinte de vomissements, après l'avoir recueilli aseptiquement au cours d'une césarienne vaginale. Nous fîmes agir sur ce placenta : 1° le sérum de cette femme qui donna une réaction légère cotée + et 2° le sérum de l'autre femme enceinte qui donna une réaction complètement négative.

Le sérum de la deuxième femme mis en présence d'un placenta normal, donna une réaction cotée + + + + et mis en présence de son propre placenta, ne donna plus qu'une réaction négative.

La troisième femme présentait une forme assez grave de vomissements. Son placenta lavé et préparé, après avoir été recueilli au cours d'une césarienne vaginale, donna en présence de son propre sérum une réaction négative, mais le même placenta

mis en présence du sérum d'une autre femme, donna une réaction + + + +. Cette expérience semble donc au premier abord en contradiction avec les autres résultats déjà obtenus. Nous l'avons recommencée pour être plus certains de ces nouveaux résultats et nous avons obtenu la deuxième fois avec des dialyseurs différents des réactions identiques. Nous avons complété ces indications, en faisant agir sur le placenta d'une femme normale : 1° le sérum de la troisième femme atteinte de vomissements, qui donna une réaction négative et 2° le sérum d'une autre femme enceinte normale, qui donna une réaction cotée + + +.

Enfin le placenta de la quatrième femme fut de même lavé et préparé. Il donna en présence de son propre sérum et du sérum d'une autre femme une réaction négative. Par contre le sérum de cette femme donna sur un placenta normal une réaction cotée + + + et le sérum qui avait donné sur le placenta de la femme atteinte de vomissements, une réaction négative, donna sur ce placenta normal, une réaction cotée + +.

Pour compléter ces indications, nous ajouterons que les sérums employés dans ces expériences étaient scrupuleusement vérifiés et ne contenaient aucune trace d'hémoglobine. Par contre les sérums de deux de ces femmes renfermaient une assez forte proportion de pigments biliaires, dont la présence éteignait la partie droite du spectre.

De plus, les placentas provenant de femmes présentant une forme grave de vomissements contenaient une certaine quantité de pigments et conservaient même après un lavage prolongé, un léger reflet jaune-verdâtre. Nous signalons ce fait, en exposant nos résultats tels que nous les avons obtenus.

Que pouvons-nous conclure de ces expériences ? Il est évident que les réactions du sérum sur le placenta sont profondément troublées, au cours des vomissements incoercibles. Chez ces quatre femmes, *nous pûmes noter des réactions négatives en faisant agir leur sérum sur leur propre placenta*. Or en dehors de ces cas, nous n'avons jamais obtenu un tel résultat chez une femme enceinte.

De plus nous avons obtenu d'autres réactions négatives en faisant agir :

Dans 3 cas, des sérums de femmes enceintes normales sur les placentas des femmes atteintes de vomissements.

Dans 1 cas, le sérum d'une femme atteinte de vomissements sur un placenta normal.

Serait-ce que dans ces cas, *l'albumine du placenta des femmes atteintes de vomissements incoercibles serait plus difficile à attaquer, tandis que dans d'autres leur sérum contiendrait une quantité insuffisante de ferments actifs?* Nous ne faisons que soulever ici cette hypothèse.

Depuis la publication de notre mémoire nous avons eu l'occasion d'examiner le sérum de 3 femmes atteintes de vomissements de la grossesse.

Les deux premières eurent une forme de vomissements assez légère qui ne nécessita pas l'interruption prématurée de la grossesse. Leur sérum mis en présence d'un placenta provenant d'une femme normale donnèrent les réactions cotées + + pour l'une et + + + + pour l'autre.

La 3e femme, enceinte de deux mois environ, eut une forme beaucoup plus grave de vomissements incoercibles. Nous avons eu l'occasion de pratiquer avec son sérum plusieurs séries d'expériences à plusieurs jours d'intervalle.

En voici les résultats :

1er Examen.

Sérum de la femme atteinte de vomissements	+	Placenta no 1.	=	+
Sérum seul — — —			=	+
Sérum d'une femme enceinte normale	+	Placenta no 1.	=	+ + + +
Sérum seul			=	0

2e Examen.

Sérum de la femme atteinte de vomissements	+	Placenta no 2.	=	0
Sérum seul			=	0
Sérum d'une femme enceinte normale	+	Placenta no 2.	=	+ + + +
Sérum seul			=	0

L'état de cette femme empirant le professeur Bar provoqua l'avortement. Nous avons au cours de l'intervention recueilli son placenta. Mais nous n'avons pu en obtenir qu'une quantité très faible, juste suffisante pour une expérience. Nous fîmes alors les réactions suivantes.

Sérum de la femme atteinte de vomiss.	+	Placenta d'une femme normale	=	0
— — —	+	Son propre placenta	=	0
Sérum seul			=	0

Quelques jours après l'intervention nous avons pratiqué un quatrième examen et nous avons encore obtenu une réaction négative.

Cette observation confirme pleinement les résultats obtenus dans les cas précédents.

Ainsi, nos résultats souvent négatifs concordent avec ceux des autres auteurs et nous pouvons conclure :

Dans les cas de vomissements incoercibles, la réaction peut diminuer ou même disparaître complètement.

C. Chez les éclamptiques. — On observe de fortes divergences entre les résultats obtenus par les divers auteurs lorsqu'il s'agit d'apprécier le sens de ces réactions dans l'éclampsie.

Pour les uns on observe toujours des réactions nettement positives, que l'on fasse réagir les sérums ou les placentas des éclamptiques sur des placentas ou des sérums de femmes normales ou que l'on fasse agir le sérum des éclamptiques sur du placenta d'éclamptique.

Ainsi Frank et Heimann ont observé deux cas d'éclampsie qui leur ont donné des réactions fortement positives. Parsamow a de même obtenu des réactions fortement positives dans deux autres cas. Pour Maccabruni les réactions obtenues, soit avec le sérum des éclamptiques, soit en faisant agir un sérum normal sur un placenta d'éclamptique, ne présentent rien de particulier ; elles sont toujours positives et présentent une intensité variable.

Lichtenstein d'autre part, déclare que le sérum d'éclamptique dédouble aussi facilement le placenta normal que le placenta d'éclamptique et que le sérum d'une éclamptique détermine, en présence du placenta normal, une réaction à peu près égale à celle qui serait fournie par le sérum d'une femme normale.

Pour d'autres auteurs la réaction est plus faible dans l'éclampsie.

Jaworski n'a observé dans ces cas que des réactions légères.

Rubsamen, dans les formes graves, a toujours trouvé des réactions faibles, quoique positives. Il en conclut que plus la réaction est intense, meilleur est le pronostic.

Decio a observé des réactions négatives chez des albuminuriques en état d'éclampsisme.

Rohrurst n'a obtenu que des réactions faibles avec des sérums provenant d'éclamptiques (3 cas).

Ces divers auteurs ainsi que Freund et Brahm, Schlimpert

et Hendry, Lederer et Hiess attribuent donc l'éclampsie à une intoxication de l'organisme maternel par les albumines placentaires incomplètement et insuffisamment dédoublées, du fait de la diminution des ferments protéolytiques antiplacentaires dans le sérum de la mère.

Pour d'autres le sérum des éclamptiques possède un pouvoir protéolytique plus élevé. Ainsi Abderhalden, Freund et Pincussohn, Franz et Jarisch pensent que le sérum des éclamptiques attaque plus fortement le placenta que le sérum des femmes enceintes normales. Cette exagération des processus de segmentation des albumines placentaires peut jouer un certain rôle dans la pathogénie de l'éclampsie. L'intoxication de l'organisme maternel peut, en effet, d'après ces auteurs, être provoquée par une accumulation dans le sérum de la mère, des produits de dédoublement de l'albumine placentaire.

Enfin Abderhalden dans un mémoire plus récent semble adopter une opinion mixte. Il y aurait à la fois un passage en trop grande quantité des albumines placentaires dans le sang maternel et une insuffisance des ferments protéolytiques de défense qui, insuffisamment augmentés ne pourraient suffire pour éliminer du sang maternel tous les éléments étrangers.

Mais le sérum n'est pas le seul élément de la réaction, aussi d'autres auteurs ont recherché si l'on ne pouvait attribuer aux placentas provenant des éclamptiques certains caractères particuliers.

Ainsi pour Lindig le sérum de l'éclamptique a bien un pouvoir protéolytique moindre que le sérum de la femme enceinte normale, mais surtout, son placenta est plus difficile à attaquer. En effet le sérum provenant d'une femme atteinte d'une forme très sévère d'éclampsie ne décomposait pas son propre placenta, alors que ce même placenta était attaqué par le sérum de plusieurs femmes enceintes normales. D'autre part le sérum de cette éclamptique donnait une réaction positive lorsqu'on le mettait en présence de placentas de femmes normales. Ces résultats font admettre à Lindig :

1° Une diminution du pouvoir protéolytique du sérum des éclamptiques.

2° Une résistance plus grande à la protéolyse des albumines provenant de leur placenta.

Ces conclusions semblent concorder avec les résultats que

nous avons nous-mêmes obtenus chez les femmes atteintes de vomissements incoercibles.

Mayer admet aussi que le placenta de l'éclamptique présente une résistance plus grande aux ferments protéolytiques. En effet le placenta d'une femme ayant eu des crises d'éclampsie extrêmement graves, ne donna avec le sérum de 15 femmes enceintes normales que des réactions très légères. Mais Mayer, à l'encontre de Lindig ne pense pas que les sérums des éclamptiques possèdent un pouvoir protéolytique diminué. Le sérum de plusieurs éclamptiques lui donna toujours une réaction fortement positive lorsqu'on les mit en présence de placentas normaux. Il semblait même y avoir pour quelques-uns de ces sérums exagération du pouvoir protéolytique.

Ainsi pour Mayer, le sérum de l'éclamptique qui doit décomposer des albumines placentaires plus difficiles à attaquer possède un pouvoir protéolytique plus élevé. Ce pouvoir croît avec l'obstacle.

Henkel, Pasamow, Aschner et Stange partagent cette dernière opinion.

Les résultats furent depuis confirmés dans un second mémoire publié par Mayer. Ce dernier auteur pense même pouvoir attribuer à cette réaction une certaine valeur dans le pronostic de la maladie. En effet si l'on met le sérum d'une éclamptique en présence de son placenta ou du placenta d'une autre éclamptique, le pronostic est d'autant plus grave que la réaction est plus faible. Cependant il faut encore savoir que le sérum provenant d'une saignée faite immédiatement après la crise, donne en général une réaction plus forte, que si la saignée a été faite dans l'intervalle d'accès suffisamment espacés.

Enfin dans 2 cas les sérums provenant de 2 éclamptiques attaquaient nettement le tissu hépatique et le tissu provenant du corps thyroïde. Dans l'un de ces cas le même sérum donnait encore une réaction positive lorsqu'on le faisait agir sur des albumines provenant de l'ovaire et du cerveau (Mayer).

Abderhalden attribue ces résultats à un trouble dans le fonctionnement cellulaire de ces organes, trouble qui joue peut-être une rôle dans la pathogénie ou l'éclampsie ou qui résulte de ses effets.

On voit d'après ces différents résultats combien cette question

est complexe, il est certain qu'elle ne saurait être actuellement complètement élucidée.

Nous n'avons pas eu personnellement l'occasion d'observer des formes très graves d'éclampsie au cours de ces expériences et nous ne présentons ici que des résultats qui se rapportent à des formes d'intensité moyenne.

Nous avons examiné le sérum de 7 éclamptiques. En faisant agir leur sérum sur un placenta normal nous avons obtenu :

2 fois une réaction cotée +++
3 — — ++++
2 — — +++++

En faisant agir le sérum de 3 de ces malades sur leur propre placenta nous avons obtenu :

2 fois une réaction cotée +++
1 — — +++++

Les réactions de ces mêmes sérums sur d'autres placentas, nous avaient donné les réactions suivantes :

+++, ++++, et +++++.

Nous avons ensuite préparé le placenta d'une de ces éclamptiques et nous l'avons mis en présence d'une série de sérums prélevés sur des femmes enceintes et sur des femmes non enceintes ; nous faisions en même temps agir comparativement ces mêmes sérums sur un autre placenta. Les résultats sont mentionnés dans le tableau suivant :

Diagnostics.	Sérums + placenta provenant d'une femme normale.	Sérums + placenta provenant d'une éclamptique.	Sérums seuls.
1. Femme enceinte normale. .	+++++	+++++	0
2. — — . .	++++++	++++	0
3. — — . .	++++	+++	0
4. — — . .	+++	++++	0
5. — — . .	+++	+++	0
6. — — . .	++++	+++	0
7. — — . .	++++++	++++	0
8. — — . .	++++	++++	0
9. — — . .	++++	++++	0
10. — — . .	+++	++++	0
11. — — . .	++++++	+++++	0
12. — — . .	+++	++++	0

Les sérums de 8 femmes non enceintes et non malades, examinés dans plusieurs séries et mis en présence du placenta

normal et du placenta d'éclamptique ont tous donné une réaction négative : sur le placenta normal et sur le placenta de l'éclamptique.

Nous avons retiré une certaine quantité d'albumine de l'urine d'une éclamptique et nous avons fait agir sur cette albumine le sérum d'une femme enceinte normale. La réaction a été négative.

Quelques auteurs ont recherché l'existence des ferments antiplacentaires dans le liquide céphalo-rachidien, l'urine ou la bile des éclamptiques.

Lichtenstein et Lindig en faisant agir sur des placentas d'éclamptiques du liquide céphalo-rachidien provenant d'une éclamptique, ont observé une réaction légère alors que ce liquide ne décomposait pas le placenta d'une femme normale. Des résultats opposés furent obtenus par Lichstenstein et Mayer.

Daunay a fait réagir du liquide céphalo-rachidien d'une éclamptique sur un placenta normal. Il n'a observé aucune réaction.

Mayer a recherché l'action de l'urine des éclamptiques sur le placenta. Il n'a obtenu que des résultats indécis. L'urine contient en effet une forte proportion de substances capables de réagir directement sur la ninhydrine.

Enfin Lindig a étudié l'action de la bile de l'éclamptique sur un placenta normal. Il a trouvé une réaction positive.

Nous avons enfin procédé à l'expérience suivante :

Nous avons prélevé chez une éclamptique une certaine quantité de sang. Son placenta fut recueilli aseptiquement, au cours d'une opération césarienne ; nous l'avons lavé et préparé, puis nous l'avons réparti dans une série de dialyseurs.

Dans quatre de ces dialyseurs, (série 1) nous avons mis ce placenta en présence du sérum de cette éclamptique.

Dans trois autres dialyseurs, (série 2) nous avons mis ce placenta en présence du sérum de cette éclamptique inactivé par un chauffage à 60°.

Dans trois autres dialyseurs, (série 3) nous avons mis le même sérum non chauffé, en présence d'un autre placenta.

Enfin dans trois autres dialyseurs, (série 4) nous avons mis du sérum seul.

Au bout de dix-huit heures de dialyse, nous avons prélevé

dans chaque série 10 centimètres cubes de dialysat pour faire sur cette quantité de liquide la réaction de la ninhydrine.

La série n°	1	donna une	réaction	cotée	+++
—	2	—	—	—	0
—	3	—	—	—	+++
—	4	—	—	—	0

Nous fîmes continuer la dialyse encore pendant trente heures. Donc ce n'est qu'au bout de quarante-huit heures que nous avons retiré nos appareils de l'étuve. Nous avons mélangé les dialysats des différents appareils appartenant à une même série. Ainsi la première put nous fournir 70 centimètres cubes de dialysat, la deuxième 50 centimètres cubes et la troisième 50 centimètres cubes.

Puis nous fîmes réduire les 70 centimètres cubes du premier liquide à 15 centimètres cubes, en le chauffant entre 60 et 80°, sur un bain de sable.

Après la réduction, le liquide donnait une réaction intense sur la ninhydrine et sur le biuret.

Nous en prélevâmes 10 centimètres cubes que nous avons injectés à un cobaye. Deux jours après, nous avons injecté les 5 autres centimètres cubes restant de ce liquide au même cobaye.

Ces injections n'ont déterminé chez cet animal aucune crise d'éclampsie. Le cobaye les a parfaitement supportées, il n'a pas maigri. Sacrifié et autopsié dix jours plus tard, ses différents organes furent trouvés normaux.

Le dialysat obtenu par l'action du sérum d'une éclamptique sur son propre placenta, ne s'est donc pas montré toxique dans ce cas particulier. Nous n'avons pas injecté les autres dialysats que nous avions préparés pour des cobayes témoins.

En résumé, à l'inverse de ce que nous avons observé chez les femmes atteintes de vomissements incoercibles, *le sérum et le placenta des éclamptiques semblent réagir l'un sur l'autre comme le feraient exactement des sérums et des placentas provenant de femmes normales. De plus les dialysats obtenus dans les réactions ne se sont pas montrés toxiques pour le cobaye*[1].

1. Nous ne pouvons cependant généraliser cette conclusion et l'appliquer à tous les cas d'éclampsie. Nous n'avons eu à notre disposition que des sérums provenant de femmes atteintes de formes légères ou moyennes. Il est possible

D. Chez les femmes atteintes de dermatose gravidique. — Rubsamen signale un cas de prurit de la grossesse traité par des injections de sérum de femme enceinte normale suivant la méthode de Mayer. La réaction du sérum de cette femme mis en présence d'un placenta normal a été plus forte après l'injection.

4° **Cas divers**. — En dehors des femmes atteintes d'affections dues à une intoxication gravidique, nous avons eu l'occasion, au cours de nos expériences d'examiner les sérums d'un certain nombre de tuberculeuses, de syphilitiques, de cardiaques, etc... Nous n'avons pas observé de caractère particulier dans l'action de leur sérum sur du placenta normal. C'est aussi la conclusion d'Ekler qui a examiné, dans ce sens, le sérum d'un certain nombre de tuberculeuses et de syphilitiques.

III

DISCUSSION DE NOS RÉSULTATS ET PLUS PARTICULIÈREMENT DE NOS INSUCCÈS

La technique. — La méthode

Dans la deuxième partie de nos conclusions, nous avons avancé qu'il était possible d'obtenir par la méthode de dialyse, des réactions positives chez la femme non enceinte. Donc des insuccès.

A quelles causes pouvons-nous attribuer nos insuccès?

L'erreur peut tenir :

a) A ce que la technique est défectueuse.

b) A ce que la méthode a une base inexacte.

1° Causes d'ordre technique.

Il est hors de doute que toutes les causes d'erreur viennent s'ajouter pour rendre positive une réaction qui devrait être négative.

Abderhalden a insisté sur trois points pouvant plus particulièrement fausser les résultats. Ce sont :

que dans les formes très graves les réactions soient tout autres et se rapprochent davantage des résultats obtenus par Lindige, comparables à ceux que nous avons obtenus dans les formes graves de vomissements incoercibles.

1° L'emploi de sérums hémolysés ou insuffisamment débarrassés de leurs globules rouge.

2° L'emploi d'organes mal lavés ou mal préparés.

3° L'emploi de dialyseurs ne répondant pas aux conditions exigées.

1° Nous avons supprimé de nos expériences tous les sérums qui ne présentaient pas une clarté absolue ou qui étaient légèrement hémolysés à un examen fait à l'œil nu.

Après nos premiers essais, nous avons examiné au spectroscope, chaque sérum avant de le mettre en expérience. Nous le rejetions s'il présentait les bandes d'absorption caractéristiques de l'hémoglobine. Or, après avoir examiné ainsi un certain nombre de sérums, nous avons été frappé de ce fait que bien des sérums paraissaient exempts d'hémoglobine, conservaient une teinte jaune plus ou moins foncée sans aucun reflet rosé, mais présentaient cependant à l'examen spectroscopique soit les deux bandes d'absorption de l'oxy-hémoglobine, soit la bande d'absorption de l'hémoglobine réduite. Ainsi un bon tiers des sérums que nous aurions pu considérer comme bons à mettre en expérience ont été rejetés après cet examen plus rigoureux. Mais tous les sérums qui ont servi aux expériences dont nous apportons ici les résultats n'ont pas été examinés au spectroscope. Dans ses premières communications, Abderhalden ne parlait nullement de la nécessité d'un tel examen, nous n'avions pas vu pratiquer cette recherche dans son laboratoire de Halle.

Est-ce cependant la présence dans ces sérums de traces d'hémoglobine décelables uniquement au spectroscope qui a faussé une partie de nos résultats? Nous nous réservons de répondre ultérieurement à cette question lorsque nous posséderons des documents plus nombreux.

Nous avons d'autre part toujours fait centrifuger plusieurs fois et dans différents tubes les sérums que nous avons utilisés, nous avons toujours eu soin de vérifier qu'une dernière centrifugation prolongée ne laissait pas de culot dans le dernier tube.

2° Nous croyons avoir apporté le plus grand soin au lavage des placentas. Cependant ce lavage a toujours été assez long et a toujours demandé plusieurs heures. Le placenta était découpé en fragments très fins et nous avons pris pour règle d'en triturer une partie dans de l'eau distillée avant de le faire bouillir. Nous pouvions ainsi examiner au spectroscope le liquide

ayant servi à la trituration, et nous étions sûrs de ne pratiquer l'ébullition du placenta, que lorsqu'il ne contenait plus aucune trace d'hémoglobine.

Nous avons toujours fait bouillir le placenta avant chaque expérience et nous avons toujours expérimenté le filtrat de son liquide d'ébullition en présence de la ninhydrine. Enfin, nous avons employé comme témoin, dans la plupart de nos expériences, un dialyseur contenant la même quantité d'organe que le dialyseur principal, ainsi que la même quantité de sérum, inactivé par un chauffage à 60° pendant une demi-heure ou trois quarts d'heure.

Ayant ainsi procédé, nous avons eu dans quelques expériences, un témoin négatif et un résultat positif, alors que le sérum provenait d'une femme non enceinte. Peut-on dans ce cas incriminer encore les matériaux mis en expérience et attribuer l'insuccès à une mauvaise préparation du placenta? Nous ne le croyons pas étant données : 1° la réaction négative du témoin contenant placenta + sérum inactivé ; 2° l'absence de toute trace d'hémoglobine constatée à l'examen au spectroscope de l'organe employé, et 3° la réaction négative d'un dialyseur témoin contenant 1 cm^3 5 de sérum frais.

Enfin sans que nous puissions affirmer avoir éliminé toute cause matérielle d'erreur, nous sommes convaincu d'avoir opéré avec autant de soin et suivant la technique exacte que nous avions vu employer dans le laboratoire du professeur Abderhalden, à l'Institut de Physiologie de Halle.

3° Reste la question des cônes dialyseurs. Il nous est arrivé de rejeter un grand nombre de cônes dans la série d'épreuves, parce qu'ils se montraient perméables à l'albumine. Le même fait ne peut-il se produire lorsque le cône a déjà servi plusieurs fois? Si à la réaction d'épreuve faite après un certain nombre d'expériences, le dialyseur ne laisse passer aucune trace d'albumine, peut-on conclure qu'il s'est comporté toujours de même pendant la série d'expériences où il a été employé? Nous croyons, au contraire, qu'il peut se produire, sous de nombreuses influences (ébullition, lavage) des variations quelquefois très importantes dans le degré de perméabilité des dialyseurs. Bien que Werner et Winiwarter aient obtenu des résultats très défavorables à la méthode de dialyse, nous emprunterons cependant à leur mémoire quelques exemples où, le

dialyseur seul variant, le contenu restant le même, les résultats étaient extrêmement différents.

Nous voyons en effet que le même sérum et le même placenta, mis en même temps en expérience et suivant les mêmes quantités, donnaient des résultats complètement différents. A moins d'admettre de grosses erreurs de technique, on ne peut attribuer ces insuccès qu'à la très inégale et très variable perméabilité des cônes qui cependant avaient été tous éprouvés avant l'expérience.

Soit par exemple le cas n° IX de leur mémoire où il s'agit d'une femme enceinte de neuf mois ; les résultats sont les suivants :

Cônes	Contenu.						Résultat.
N°s 1. . . .	1 cm³, 5 de sérum		+	placenta (0,50)		=	—
— 2. . . .	—	—	+	—	—	=	—
— 3. . . .	—	—	+	—	—	=	++
— 4. . . .	—	—	+	—	—	=	—
— 5. . . .	—	—	+	—	—	=	++
— 6. . . .	—	—	+	—	—	=	+
— 7. . . .	—	—	+			=	—
— 8. . . .	—	—				=	—
— 9. . . .	—	—				=	—
— 10. . . .	—	—				=	++
— 11. . . .	—	—				=	—

ou encore le cas X de ce même mémoire ou il s'agit d'un prolapsus de l'utérus :

Cônes.	Contenu.						Résultat.
N°s 51. . . .	1 cm³, 5 de sérum		+	placenta (0,50)		=	—
— 52. . . .	—	—	+	—	—	=	++
— 53. . . .	—	—	+	—	—	=	—
— 54. . . .	—	—	+	—	—	=	++
— 55. . . .	—	—	+	—	—	=	—
— 56. . . .	—	—	+	—	—	=	(+)
— 57. . . .	—	—				=	—
— 58. . . .	—	—				=	—
— 59. . . .	—	—	+	placenta (0,50)		=	—
— 60. . . .	—	—	+	—	—	=	++
— 61. . . .	—	—	+	—	—	=	++
— 62. . . .	—	—	+	—	—	=	—

Ces deux exemples choisis l'un chez une femme enceinte, l'autre chez une femme non enceinte ne montrent-ils pas que l'on ne peut avoir qu'une confiance limitée dans le matériel employé ?

Nous-mêmes avons observé plusieurs fois des différences

dans les examens simultanés du même sérum sur le même placenta en usant de cônes différents.

Dans un cas, par exemple, deux réactions faites en même temps, dans les mêmes conditions, avec les mêmes matériaux ont donné l'une, une réaction cotée 0, l'autre une réaction cotée + + + + +.

On peut dire que *cette méthode très simple en théorie et présentée d'abord comme très simple dans son application, offre un côté technique et matériel extrêmement complexe, où l'expérimentation se trouve exposée à tout moment à de nombreuses causes d'erreur.*

D'après les faits que nous venons de rapporter la cause d'erreur la plus importante nous paraît donc être due au passage possible de l'albumine à travers les cônes dialyseurs dont l'imperméabilité ne nous paraît pas constante.

Nous avons tenté d'éliminer cette cause d'erreur en recherchant l'albumine dans chacun de nos dialysats avant de pratiquer la réaction à la ninhydrine.

A cet effet nous prélevions 5 centimètres cubes du dialysat et au moyen de l'acide acétique et de la chaleur après addition d'une petite quantité de chlorure de sodium nous recherchions la présence de l'albumine dans ce liquide. Si la réaction était positive l'expérience était rejetée.

Nous avons appliqué cette variante à toutes nos réactions faites après la publication de notre premier mémoire. Sur près de 100 cas examinés nous avons eu l'occasion de rejeter ainsi 8 réactions. Ce fait explique peut-être que notre dernière statistique soit un peu meilleure que les précédentes.

*
* *

En présence de ces causes d'erreur, Abderhalden et quelques auteurs ont essayé de modifier la méthode de manière à les supprimer. Ainsi :

La ninhydrine pouvant réagir sur certaines substances contenues normalement dans le sérum, on a essayé d'éliminer au préalable ces substances par l'emploi de la *dialyse préalable*. Un autre procédé supprime même complètement l'usage de ce réactif remplacé par *le dosage des substances azotées* contenues dans les dialysats.

Les cônes dialyseurs pouvant dans certains cas laisser passer des traces d'albumine, on a proposé soit de filtrer le dialysat sur des filtres spéciaux ne laissant passer aucune trace d'albumine (*procédé de l'ultrafiltration* de Bechold), soit de supprimer complètement l'emploi des dialyseurs : *méthode de coagulation* et *méthode basée sur l'emploi des substratums colorés.*

Bien que nous n'ayons essayé personnellement que le dernier de ces procédés, nous croyons utile, pour être complet, de résumer ici ces diverses modifications.

I. La dialyse préalable. — Nous avons vu plus haut que tout sérum contenait une quantité x de substances dialysables susceptibles de réagir sur la ninhydrine. Cependant normalement la quantité de ces substances contenues dans 1 cm³ 5 de sérum, dose employée dans les réactions, est insuffisante pour que le dialysat puisse réagir sur 0 cm³ 2 de la solution de ninhydrine à 1 p. 100.

Ce fait n'en est pas moins assez gênant car :

1° Dans certains cas le sérum peut exceptionnellement fournir un dialysat susceptible de réagir contre la ninhydrine (importance du témoin, sérum seul).

2° Le placenta et le sérum pris séparément contenant chacun une quantité insuffisante de ces substances peuvent une fois réunis dans le même dialyseur en contenir une quantité suffisante pour provoquer une réaction positive et peut-être erronée.

3° On conçoit que dans les cas où la quantité de ces substances est limitée, la plus petite cause d'erreur ou la moindre faute de technique soit susceptible de vicier l'expérience.

Aussi Abderhalden, Schlimpert et Issel ont essayé d'épuiser les substances contenues dans le sérum avant de le mettre en réaction en les soumettant à une dialyse préalable.

La technique de cette modification est des plus simples. On place dans un cône ou dans une série de cônes dialyseurs la quantité exactement mesurée du sérum que l'on veut mettre en expérience ultérieurement. On place ces cônes dans un réservoir contenant du sérum physiologique se renouvelant d'une façon continue à l'aide d'un dispositif facile à imaginer. La dialyse est suffisante au bout de six à sept heures. Il est nécessaire de ramener ensuite le sérum dialysé à sa quantité initiale

par addition de sérum physiologique et l'on se sert de ce sérum comme dans les expériences classiques.

Cependant dans ces conditions 0 cm³ 2 de la solution de ninhydrine deviennent insuffisants pour donner une réaction nette dans les cas positifs. Aussi Abderhalden conseille d'employer les doses suivantes :

Pour 1 cm³ 5 de sérum préalablement dialysé = 0,5 de ninhydrine à 1 p. 100.
— 1 cm³ 5 — — — = 0,4 — —
— 2 cm³ — — — = 0,2 — —

Quelques précautions sont à signaler :

1° Ne pas employer pour cette dialyse d'eau distillée. En pénétrant dans les cônes elle serait susceptible de précipiter les globulines du sérum et ce précipité pourrait entraîner mécaniquement les ferments.

2° La durée de l'expérience étant prolongée du temps de la dialyse préalable, il faut veiller strictement à opérer aseptiquement. Mettre dans chaque cône une couche épaisse de toluol, mettre le tout dans une étuve contenant une atmosphère de vapeurs de toluol, etc.

Nous n'avons pas utilisé ce procédé, mais les auteurs qui s'en sont servis disent en avoir obtenu d'excellents résultats.

II. Dosage des substances azotées contenues dans les dialysats. — En dehors des acides aminés, assez abondants particulièrement au moment de la digestion, le sérum contient une certaine quantité de produits azotés dialysables qui résultent des échanges nutritifs de l'organisme (urée, ammoniaque, acide urique, etc.).

Cette méthode aura donc pour but d'évaluer la différence existant dans les quantités de substances azotées dialysées, suivant qu'elle proviennent du dialysat du mélange « sérum + placenta » ou du dialysat du « sérum seul ». Si la différence est nulle la réaction sera négative, dans le cas contraire elle sera positive et suivant le chiffre trouvé on pourra juger de son intensité. La dialyse faite comme dans la méthode classique, tout revient donc à un dosage d'azote total dans les deux dialysats. Nous résumons ici la technique préconisée par Abderhalden.

On place dans un ballon 25 centimètres cubes de dialysat

+ 1 goutte de SO^4Cu à 5 p. 100 + 1,5 de SO^4H^2 concentré exempt d'azote + 1 gramme de sulfate de potassium. On ajoute au mélange quelques perles de verre pour faciliter l'ébullition, on chauffe au bain de sable pendant trente-cinq à quarante minutes.

Cette manipulation a pour but de scinder les éléments organiques du dialysat L'azote se transforme en AzH^3 qui se présente sous forme de sulfate d'ammoniaque.

On laisse refroidir, il se forme un précipité, on ajoute 5 centimètres cubes d'eau distillée et on attend que la solution soit redevenue froide. On place le liquide dans un appareil à distillation, où l'on décompose le sulfate d'ammoniaque par 5 centimètres cubes de la solution de lessive de soude de Kjeldahl. L'ammoniac est mis en liberté et reçu dans un flacon laveur contenant 10 centimètres cubes de SO^4H^2 en solution centinormale. On dose ensuite au moyen d'une solution de soude centinormale, l'acide sulfurique non combiné en se servant comme indicateur d'alizarinate de soude. On peut ensuite calculer facilement la quantité d'azote contenue primitivement dans le dialysat.

Voici quelques chiffres trouvés par Abderhalden à l'aide de cette méthode et concernant des femmes enceintes et non enceintes.

DIAGNOSTIC CLINIQUE	RÉACTION à la ninhydrine.		DOSAGE DES SUBSTANCES AZOTÉES dans 100 cm³ de dialysat exprimées en mg. d'Az.	
	Sér.	Sér. + Plac.	Sér.	Sér. + Plac.
Femme enceinte.	—	+	0,438	1,110
—	—	+	0,771	1,054
—	—	+	1,821	3,643
Femme non enceinte . . .	—	—	1,065	1,071
— . . .	—	—	1,132	1,064

III. Méthode dite de coagulation. — Le but de cette méthode et de la suivante est de supprimer l'emploi des cônes dialyseurs. Le rôle de ces derniers était de séparer l'albumine (albumine du placenta et albumine du sérum) des produits qui dérivaient de sa segmentation, celle-ci étant provoquée par l'action des ferments protéolytiques. Dans cette nouvelle mé-

thode le même but est atteint par la coagulation de l'albumine qui par filtrage est ensuite séparée du liquide renfermant en solution ses produits de dédoublement.

Mais le réactif déterminant la coagulation doit pour être employé répondre à une série de desiderata.

1° L'extraction de l'albumine doit être absolument complète.

2° Le réactif en agissant sur l'albumine, ne doit pas en provoquer un dédoublement même partiel.

3° L'albumine en se précipitant ne doit pas entraîner dans son coagulum une partie de ses produits de dédoublement.

4° Le réactif ne doit pas, par sa présence dans le liquide filtré exercer une action quelconque, sur les réactifs secondaires qui serviront à déceler l'existence des produits de dédoublement de l'albumine.

5° Enfin si l'on veut procéder à cette réaction en dosant l'azote (et cela apparaît comme nécessaire) il est évident qu'il ne faut pas que le réactif apporte avec lui une quantité inconnue de substances azotées.

La coagulation peut être obtenue de diverses manières.

Flatow a proposé l'emploi de l'acide acétique et de l'oxalate de potassium. Mais ce procédé est inutilisable pour Abderhalden car le filtrat contient encore des traces d'albumine.

Nous avons, du reste, vu plus haut, que Flatow n'avait obtenu par ce procédé que des résultats très inconstants.

Michaelis, Rona et Lagermarck, ont proposé de précipiter l'albumine à l'aide d'un autre colloïde « l'hydroxyde de fer colloïdal » et de rechercher dans le filtrat l'existence des produits de dédoublement à l'aide de la ninhydrine. Les résultats de ces recherches furent incertains.

Abderhalden et Paquin ont modifié cette nouvelle méthode en proposant de déterminer la teneur du filtrat en substances azotées suivant la technique décrite plus haut. Ils ont obtenu aussi des résultats en tous points comparables à ceux que leur a fourni la méthode classique de la dialyse. Ils proposent du reste de vérifier sur le filtrat si la précipitation de l'albumine a été complète en utilisant l'acide sulfosalycilique qui donne un anneau blanc en présence d'une trace d'albumine.

Si la précipitation de l'albumine est reconnue complète, il ne reste plus qu'à doser l'azote total dans le filtrat provenant

du mélange « sérum + placenta » et dans celui provenant du sérum seul.

Cette méthode peut être très intéressante puisqu'elle supprime l'emploi des cônes dialyseurs, mais on peut lui reprocher d'être assez compliquée.

IV. Méthode basée sur l'emploi des substratums colorés. — A l'inverse de la précédente, cette méthode est extrêmement simple. On sait que pour démontrer l'existence dans un milieu d'une pepsine active, Grützner a employé de la fibrine colorée au carmin. Si la fibrine est attaquée, le colorant est libéré. On peut employer un procédé analogue pour mettre en évidence dans un liquide, des ferments protéolytiques. Cependant le colorant ne doit avoir aucune action sur les ferments; il ne doit pas rendre le substratum plus difficile à attaquer, il doit être mis en liberté dès qu'il y a attaque du substratum et seulement lorsqu'il y a attaque. Cette dernière condition est difficile à réaliser car le sérum contient des colloïdes qui disputent au substratum son colorant.

Le placenta préparé comme pour l'épreuve classique est porté vingt-quatre heures dans une solution aussi concentrée que possible de carmin à l'ammoniaque. On le lave, on l'exprime, on le soumet à l'ébullition jusqu'à ce que les eaux de lavage restent incolores. Ceci fait on place dans un tube à expérience de 1 à 2 centimètres cubes de sérum à examiner + $0^{gr}25$ de placenta coloré. On recouvre le tout de toluol et on porte à l'étuve pendant 8 heures.

Si au bout de ce temps le sérum est teinté de rouge on peut conclure à une action protéolytique du sérum. Si au contraire le sérum a conservé sa coloration normale, le placenta n'a pas été attaqué.

Il est indispensable de faire une réaction témoin en se servant de sérum inactivé et de comparer les teintes obtenues. Tout sérum est en effet susceptible au bout d'un certain temps d'enlever le colorant au substratum, aussi la durée du séjour à l'étuve ne doit pas dépasser de huit à dix heures.

Nous avons pratiqué une série de ces réactions : nous avons fait agir sur du placenta coloré au carmin, 6 sérums de femmes enceintes et 4 sérums de femmes non enceintes, les résultats ont été très incertains. Les sérums provenants des femmes non

enceintes ainsi que les sérums inactivés avaient acquis au bout de huit heures de séjour à l'étuve, une teinte presque identique à celle présentée par les sérums des femmes enceintes.

Abderhalden a du reste dû éprouver des difficultés identiques puisqu'il a abandonné la coloration au carmin pour recourir ensuite à toute une série de colorants variés.

Il est possible que l'on atteigne dans cette voie des résultats plus certains, mais le procédé ne semble pas encore au point.

En résumé : *Le nombre des modifications que les initiateurs mêmes de cette méthode ont proposé pour la rendre plus facile, la valeur inégale de ces nouveaux procédés, constituent une preuve de plus de la très grande complexité de la méthode primitive.*

Tant que sa technique ne sera pas établie sur des bases plus solides, à l'abri de toutes les causes d'erreur que nous avons énumérées, il sera difficile de fixer exactement la valeur pratique de la méthode de dialyse.

2° Causes d'ordre théoriqus.

Admettre que la méthode de dialyse présente une valeur absolue comme une méthode de diagnostic dans la grossesse, c'est admettre que cette méthode repose sur une base théorique certaine. Or :

a. Le ferment capable de détruire ou de décomposer l'albumine placentaire est-il bien spécifique?

b. S'il n'est point besoin pour ce dédoublement d'un ferment strictement spécifique, ne peut-on trouver dans certains cas, dans le sérum de certaines femmes non enceintes, un ferment protéolytique quelconque, susceptible de provoquer ou d'accomplir la digestion de l'albumine placentaire.

Nous touchons ici à la théorie même d'Abderhalden et nous devons aborder maintenant la question très obscure encore de la spécificité des ferments protecteurs.

De la spécificité dee ferments de défense.

Les expériences que nous avons faites personnellement sont encore trop peu nombreuses pour nous permettre d'apporter notre solution à ce problème. Nous exposerons cependant les résultats que nous avons obtenus, pensant qu'ils pourront y contribuer.

Nous avons essayé l'action du sérum de la femme enceinte normale sur diverses albumines :

Sur du blanc d'œuf coagulé ;

Sur de la caséine du lait ;

Sur de l'albumine provenant du liquide d'un kyste de l'ovaire ;

Sur de l'albumine retirée d'un liquide d'ascite ;

Sur de l'albumine retirée de l'urine de femmes enceintes albuminuriques[1] ;

Sur des blocs de sérum de femmes enceintes normales ou de fœtus, blocs coagulés et préparés suivant la technique décrite plus haut.

Tous nos résultats ont été négatifs. Nous remarquerons cependant qu'il s'agit d'albumines non organisées (Frank, Rosenthal et Biberstein attribuent une certaine importance à ce caractère, comme nous le verrons plus loin).

Nous avons ensuite fait agir du sérum de femme enceinte sur de l'albumine préparée avec différents tissus provenant de différents organes.

I. *Sur du tissu cancéreux.* — Nous avons mis en présence de tissu cancéreux, le sérum de quatre femmes enceintes; nous avons obtenu :

2 fois une réaction cotée ++
2 — — 0

Le sérum de ces femmes mis en présence de placenta avait donné des réactions +++++ et +++++ (3 fois).

Nous avons ensuite fait agir du sérum prélevé sur des femmes atteintes d'un cancer de l'utérus (cancer du col souvent très avancé), sur du tissu cancéreux. Nous avons obtenu :

4 fois une réaction cotée +++

alors que ces mêmes sérums mis en présence de placenta avaient donné

2 fois une réaction cotée 0
1 — — ++
1 — — +++

Enfin les sérums de 2 femmes non enceintes atteintes d'ap-

1. Nous avons mentionné plus haut (p. 114) une réaction positive obtenue en faisant agir sur de l'albumine retirée de l'urine d'une femme albuminurique, le sérum de cette femme albuminurique, Nous ne considérons ici que l'action sur cette albumine, du sérum de femmes enceintes normales.

pendicite, donnèrent une réaction négatives sur le tissu placentaire et sur le tissu cancéreux.

Ces résultats nous font admettre que le sérum des cancéreuses peut contenir des ferments protéolytiques capables de dédoubler quelquefois les albumines placentaires et réciproquement.

Nous savons que d'autres auteurs partagent cette opinion et concluent de ces recherches que les ferments de défense ne présentent pas une spécificité rigoureusement absolue.

II. *Sur du foie.* — Nous avons ensuite utilisé comme substratum du foie et du rein préparés avec des organes provenant de nouveau-nés, autopsiés quelques heures après leur mort. Nous avons mis en présence de tissu hépatique préparé et bouilli le sérum de 3 femmes enceintes normales. Nous avons obtenu les réactions 0 0 et + +.

III. *Sur du rein.* — Nous avons mis en présence de tissu rénal préparé et bouilli le sérum de ces 3 femmes enceintes normales. Nous avons obtenu les réactions 0 0 et + +. Le sérum de ces mêmes femmes donnait en présence de placenta les réactions + + +.

Ainsi le sérum des femmes enceintes peut dans quelques cas dédoubler l'albumine de certains organes. Cependant c'est là une réaction faible, toujours plus faible que la réaction du même sérum sur le placenta. Il peut du reste exister entre ces deux réactions des écarts assez considérables.

Que prouvent de tels résultats? Nous n'en voulons tirer aucune conclusion certaine.

1° Parce qu'ils sont trop peu nombreux.

2° Parce que nous ne pouvons dans ces réactions faites sur du rein et du foie, affirmer d'une manière absolue l'intégrité du rein et du foie des femmes dont on a examiné le sérum. Bien que ces femmes ne présentassent aucun signe clinique marquant une altération pathologique dans le fonctionnement de ces organes, nous savons que les échanges nutritifs du foie et du rein peuvent être modifiés par la grossesse.

3° Parce que le foie et le rein ont été pour nous des organes extrêmement difficiles à préparer. Nous commencions par les découper en morceaux très fins que nous avons broyés. Nous les lavions. Nous plongions les fragments ainsi obtenus dans de grandes cuvettes d'eau, d'où nous les décantions un grand nombre de fois. Or nous ne sommes pas arrivés à une déco-

loration complète, car ces organes contenaient toujours une certaine quantité de pigments. Cependant le liquide obtenu, après trituration de leurs fragments dans de l'eau distillée, fut examiné au spectroscope et se montra à peu près exempt de toute trace d'hémoglobine. Mais Abderhalden dit que le lavage d'un organe quelconque ne doit pas dépasser trois heures. Pour arriver à avoir des organes absolument exsangues, nous avons dû les laisser séjourner dans l'eau pendant près d'une dizaine d'heures. Il est donc possible que pendant ce temps, leurs tissus se soient autolysés.

4° Parce que ces organes ont été prélevés sur des fœtus. Or nous savons que quelques auteurs (Decio) ont signalé que le sérum des femmes enceintes pouvait réagir sur les organes de fœtus normaux.

En résumé, nous ne retenons comme ayant une valeur parmi ces expérienees, que celles qui ont été faites sur l'albumine des tissus cancéreux. Ces fragments cancéreux avaient été prélevés au cours d'une opération chirurgicale. Ils ont été ensuite facilement préparés dans les heures immédiates qui ont suivi l'opération.

Pour avoir quelques données plus précises sur la spécificité de ces ferments, nous avons expérimenté sur des animaux.

Nous avons d'abord essayé le sérum de quelques animaux sur des placentas provenant d'animaux de même espèce ; puis, dans quelques cas, nous avons recherché l'action du sérum d'un animal donné sur un placenta provenant d'un animal d'une autre espèce.

Nous avons ainsi essayé l'action du sérum provenant de juments pleines sur le chorion villeux de jument. Nous avons choisi le chorion villeux de la jument parce que les villosités diffuses sur tout le chorion ne forment pas de cotylédons qu'il aurait été difficile de débarrasser complètement du sang maternel. *Dans 12 cas, nous avons toujours obtenu une réaction positive.*

Nous avons ensuite essayé l'action du sérum provenant de chevaux ou de juments non pleines sur le chorion villeux de jument. Dans 10 cas nous n'avons plus obtenu que des résultats inconstants.

Cependant quelques-unes de ces expériences pouvaient être critiquées. En effet, le sang ne pouvait être prélevé sur l'animal que quelques instants, quelquefois même un quart d'heure, après la mort, par ponction du cœur. Or quelques-uns des sérums utilisés étaient légèrement hémolysés.

Nous avons ensuite préparé plusieurs chorions de juments et nous les avons mis en présence de sérums de femmes enceintes et de femmes non enceintes, tandis que simultanément nous faisions agir les mêmes sérums sur du placenta humain.

En présence de placentas de jument les sérums provenant de 12 femmes enceintes nous ont toujours donné des réactions positives, mais 3 fois sur 6, des sérums de femmes non enceintes mis en présence des mêmes chorions, donnèrent aussi des réactions positives. Cependant ces mêmes sérums mis en présence de placentas humains avaient donné des réactions négatives.

Ces résultats en apparence paradoxaux peuvent peut être s'expliquer par la disposition anatomique du placenta de jument. Les villosités plus fines et plus diffuses sont peut être plus facilement attaquables (Hiess). Du reste Schlimpert et Issel ont eux aussi obtenu des réactions plus intenses en faisant agir des sérums de femmes enceintes sur des chorions de jument qu'en faisant agir ces mêmes sérums sur des placentas humains.

Dans une autre série de recherches, nous avons fait agir des sérums de lapines pleines sur du placenta humain. Les réactions obtenues furent toujours positives. Mais dans 6 cas sur 11, des sérums de lapines non pleines ou de lapins mâles donnèrent des réactions identiques en présence du placenta humain.

Nous pouvons donc conclure de ces faits que :

1° *Les sérums des femelles pleines donnent toujours une réaction positive sur le placenta, que ce placenta provienne d'un animal de la même espèce ou d'une espèce différente.*

2° *Les sérums des femelles non pleines ou des mâles peuvent donner des réactions positives sur le placenta.*

D'autres auteurs ont pratiqué des expériences analogues : leurs conclusions diffèrent.

Les uns n'ont obtenu que des résultats concordants. Nous citerons parmi eux, Abderhalden et Weill, Schattke, Falk, Meissner et Richter, Schwartz et Hirsch.

Mme Dejust n'a de même obtenu que d'excellents résultats et arrive à conclure que « le sérum de chienne non gravide ne décompose ni le placenta de chienne, ni le placenta de femme.

Le sérum de chienne gravide a sur le placenta de femme la même action que le sérum de femme gravide, il décompose nettement le placenta de chienne.

Enfin le sérum de femme gravide décompose toujours le placenta de femme, le placenta de chienne et le placenta de lapine. »

Les autres ont obtenu, ainsi que nous-mêmes, des résultats très variables et souvent des réactions positives en faisant agir sur des placentas divers, des sérums provenant d'animaux d'espèces variables. Nous citerons parmi eux Behne.

Cependant la plupart sont unanimes à conclure à la possibilité de remplacer dans ces réactions le placenta de l'espèce à laquelle appartient l'animal ayant fourni le sérum par le placenta d'une autre espèce.

Ce fait semble du reste général et s'applique aussi bien aux autres organes qu'au placenta.

Il y a dans les éléments provenant des organes une double spécificité, celle de l'organe, celle de l'espèce ou de l'individu. La dominante est souvent celle de l'organe, aussi les mêmes organes présentent certaines propriétés et certains caractères qui leur sont communs quelle que soit l'espèce dont ils proviennent.

L'albumine spécifique de l'albumine placentaire peut être segmentée par des sérums prélevés sur des femelles pleines, quelle que soit l'espèce de celles-ci.

*
* *

Nous avons ensuite recherché si en injectant une albumine provenant d'un organe déterminé pris sur un individu d'espèce étrangère à un animal, on déterminait la production dans le sérum de cet animal, d'un ferment protéolytique et si le ferment protéolytique ainsi formé présentait une spécificité absolue vis-à-vis de l'albumine de l'organe injecté.

Nous avons pris une série de lapins, nous avons examiné la

réaction produite par leur sérum sur tel organe que nous nous proposions de leur injecter. Lorsque cette réaction était nulle, nous pratiquions sur ces lapins une laparotomie et nous placions directement dans leur péritoine, quelques grammes (1 à 3) de ces organes. Nous répétions cette opération 3 fois en sept jours et le septième jour, nous sacrifiions ces animaux par une saignée à blanc ; nous examinions ensuite les réactions produites par leur sérum sur différents organes.

Lapin n° 1. — Reçoit 2 grammes de *placenta humain* lavé et bouilli, ne donnant plus de réaction à la ninhydrine, les 28 décembre, 30 décembre, 3 janvier. Sacrifié le 4 janvier, son sérum fut mis en présence de divers organes et nous obtinmes les résultats suivants :

Organes.	Sérum + organe.	NaCl $8^0/_{000}$ + organe.	Sérum seul.
Placenta humain	++++	0	0
Foie de lapin	0	0	0
Rein de veau	+	0	0
Muscle utérin humain	+++	0	0
Néoplasme	++	0	0
Albumine d'œuf	0	0	0

Lapin n° 2. — Reçoit 2 grammes de *foie de lapin* préparé et bouilli les 29 décembre, 31 décembre et 3 janvier. Tué le 7 janvier. Son sérum fut mis en présence des organes suivants :

Organes.	Sérum + organe.	NaCl $8^0/_{000}$ + organe.	Sérum seul.
Placenta humain	++	0	+
Foie de lapin	++++	0	+
Muscle utérin humain	++	0	+
Néoplasme	++	0	+
Albumine de l'œuf	+	0	+
Rein de mouton	++	0	+

L'autopsie de ce lapin avait montré l'existence d'un petit foyer hémorragique en voie de résorption ; il semblait avoir mal supporté ces injections car il avait maigri de près de 200 grammes au moment où il fut sacrifié.

Le sérum seul a donné une réaction +. Or la réaction donnée par chaque organe fut de peu supérieure à celle obtenue avec le sérum seul, sauf en ce qui concerne le foie de lapin où la réaction fut plus marquée.

Nous avons ensuite pratiqué une nouvelle série d'expériences

sur de nouveaux lapins. Nous avons éprouvé de grosses difficultés, parce qu'il nous était extrêmement difficile d'obtenir pour la première épreuve, par une simple ponction des veines marginales de l'oreille, un sérum dépourvu de toute trace d'hémoglobine. C'est ainsi qu'ayant examiné au spectroscope le sérum d'une série de lapins, nous eûmes chez plusieurs d'entre eux, des sérums hémolysés. Mis en présence de l'albumine que nous nous proposions de leur injecter, ces sérums donnaient avant toute injection, des résultats positifs. Nous avons, naturellement, éliminé ces animaux de nos expériences. Nous n'en avons retenu que trois. Leurs sérums mis en présence de placenta humain, de rein de bœuf et de foie de bœuf avaient donné une réaction négative. Nous injectâmes, à deux reprises, au premier du placenta humain, au deuxième du rein de bœuf et au troisième du foie de bœuf. Sept jours après la première injection, nous leur fîmes une saignée à blanc, mais deux des sérums ainsi obtenus étaient inutilisables parce qu'hémolysés.

Le 2e sérum parfaitement clair à la vue, présentait encore cependant au spectroscope la première bande d'absorption du spectre de l'hémoglobine. Nous l'avons cependant mis en expérience et nous avons obtenu les résultats suivants :

Lapin n° 6. — Reçoit 2 grammes de rein de bœuf préparé et bouilli, le 16 et le 20 février.

Sacrifié le 23. Son sérum donne les réactions suivantes :

	Sérum = organe.		Sérum physiologique = organe.		
Organes.	Ninhydrine.	Biuret.	Ninhydrine.	Biuret.	Sérum.
Foie de bœuf. . . .	++	0	0	0	0
Rein de bœuf. . . .	++++	+++	0	0	0
Placenta humain. .	++	0	0	0	0
Foie de mouton . .	+++	0	0	0	0
Rein de mouton . .	++	++	0	0	0
Utérus de femme. .	++	0	0	0	0
Albumine d'œuf . .	0	0	0	0	0

En résumé la réaction à la ninhydrine a fourni des résultats positifs sur le rein de bœuf, le foie de mouton, le rein de mouton et l'utérus de femme. Nous avons repris ces dialysats avec la réaction du biuret. Nous avons alors obtenu de nouveaux résultats complètement différents. Le sérum du lapin injecté avec du rein de bœuf, dédoublait d'une manière énergique l'albumine préparée avec du rein de bœuf; d'une manière encore assez nette,

l'albumine préparée avec du rein de mouton restait sans action sur les autres organes. Les erreurs que nous avons obtenues peuvent tenir aux difficultés techniques de ces expériences ou au fait que ce sérum contenait encore quelques traces d'hémoglobine, décelables au spectroscope. De plus Abderhalden a montré que l'emploi du sérum des herbivores ou des rongeurs était plus délicat parce qu'il contenait une plus grande quantité de substances capables de réagir sur la ninhydrine que le sérum des autres animaux.

Il n'en est pas moins vrai que dans toutes ces expériences, l'action de chacun de ces sérums a toujours été positive de la manière la plus nette, sur l'albumine provenant du tissu qu'on avait injecté antérieurement à l'animal.

L'injection à un animal d'une albumine étrangère provenant d'un tissu quelconque, détermine donc la production, dans le sérum de cet animal, d'un ferment protéolytique présentant sur l'albumine de cet organe une action beaucoup plus nette que sur toute autre variété d'albumine.

C'est évidemment là une sorte d'électivité sinon une spécificité absolue. Mais à côté de ces ferments qui pourraient être spécifiques, s'en forme-t-il d'autres qui pourraient présenter une spécificité moins absolue et qui pourraient attaquer une variété d'albumine appartenant au même groupe ? Le même ferment agit-il avec une intensité différente sur plusieurs espèces d'albumine ? Ne faut-il pas voir au contraire dans les réactions secondaires et moins intenses que nous avons observées, l'action de ferments anti-globules rouges provoquée chez l'animal par la première prise de sang et s'exerçant, soit sur des traces d'albumine provenant de globules rouges peut-être encore contenus dans nos organes, soit sur l'albumine même de ces organes.

Toutes ces présomptions sont plausibles. Nous ne croyons pas que nos expériences nous autorisent à émettre un avis absolu dans une telle discussion, nous les avons rapportées telles qu'elles sont, avec les lacunes qu'elles comportent, les croyant, malgré tout, intéressantes. Peut-être les nouvelles expériences que nous entreprenons sur ce sujet, nous permettront-elles d'apporter des résultats plus précis.

Tous les auteurs ne partagent pas notre réserve sur la ques-

tion de la spécificité absolue des ferments de défense. Nous pourrons en effet, en passant une revue rapide de leurs travaux, les répartir en deux groupes, suivant qu'ils concluent ou non à la spécificité de ces ferments protecteurs.

A. Abderhalden et ses élèves affirment nettement la spécificité de ces ferments. Abderhalden est arrivé à cette conclusion, en mettant en présence de sérums de femmes enceintes normales, des albumines autres que l'albumine placentaire. Il a obtenu des résultats négatifs, en essayant l'action du sérum d'un certain nombre de femmes enceintes sur de l'albumine de l'œuf, de la fibrine, de la gélatine, de la caséine, etc. D'autre part, il a essayé avec les mêmes résultats négatifs, l'action de ces sérums sur divers tissus préparés (cancer, corps thyroïde).

Une nouvelle preuve de la spécificité qu'il attribue à ces ferments lui est fournie par ce fait que cette méthode présente une portée très générale. Il la trouve spécifique, non seulement dans la grossesse, mais encore dans de nombreux états pathologiques (cancer, tuberculose, maladies infectieuses, etc).

Nous ne signalerons que quelques-uns des différents auteurs qui affirment la spécificité absolue des ferments de défense. Ce sont d'abord ceux qui admettent la valeur absolue de la méthode de dialyse appliquée au diagnostic de la grossesse; ce sont ensuite ceux qui ajoutent foi à cette même méthode dans d'autres affections. Nous signalerons Fauser, Fischer, Ahrens, Urstein, etc.? qui trouvent la réaction spécifique dans les affections du système nerveux, Bauer dans les affections du corps thyroïde. Lampe et Papazolu, Lampe et Fuchs arrivent aux mêmes conclusions pour la maladie de Basedow. Reines trouve dans la sclérodermie, des ferments actifs sur le corps thyroïde. Mayer applique cette réaction à l'étude de l'ostéomalacie, Ebstein, Erpicum au diagnostic du cancer, Hegner au diagnostic de certaines affections de l'appareil oculaire, etc.

Les expériences de Fuchs faites sur les animaux concluent encore à la spécificité absolue de ces ferments de défense. L'injection à des lapins d'albumines préparées avec du tissu rénal, rendait le sérum des animaux injectés actif sur l'albumine provenant des reins, quelle que soit l'espèce sur laquelle cet organe avait été prélevé, mais rien que sur le rein. Fuchs répète ensuite avec succès la même expérience en se servant de fragments de muscle, de foie, etc.

B. D'autres auteurs solutionnent autrement la question de la spécificité des ferments de défense.

1° Les ferments de défense anti-placentaires de la femme enceinte peuvent, pour certains d'entre eux, attaquer d'autres albumines que les albumines placentaires. Pour quelques-uns, cette réaction ne se produirait que sur certaines variétés d'albumines spéciales, en particulier sur l'albumine préparée avec du tissu cancéreux. Ainsi pour Frank et Heimann, le sérum des femmes enceintes décompose le tissu cancéreux, de même que le sérum des cancéreux peut dédoubler le placenta.

Markus trouve de même quelques cas où des sérums provenant de femmes enceintes ont pu dédoubler l'albumine du tissu cancéreux. Cependant pour lui l'albumine du cancer semble résister davantage à l'action protéolytique du sérum de la femme enceinte que l'albumine placentaire ne résiste à l'action du sérum des cancéreux.

Gottschalk et Ekler ont observé des résultats identiques. Ces auteurs arrivent ainsi à admettre une sorte de spécificité relative des ferments créés par la grossesse dans le sérum des femmes enceintes, pour deux variétés d'albumine : l'albumine préparée avec le placenta et l'albumine préparée avec le cancer. Ils admettent d'une manière absolue la valeur de la réaction dans tous les autres cas ; il expliquent cette exception en insistant sur les nombreuses ressemblances que présentent ces deux états, gravidique et cancéreux (l'un physiologique et l'autre pathologique) dans leurs réactions humorales. C'est cependant là une première atteinte à la doctrine de la spécificité des ferments de défense.

2° D'autres auteurs vont plus loin. Ils admettent une action des ferments contenus dans le sérum des femmes enceintes sur d'autres tissus que sur le placenta ou sur le cancer. D'autre part, ils admettent aussi que le sérum de certains malades (cachectiques, infectés, malades ayant en un point de leur organisme une collection purulente, un thrombus, un hématome) etc., possède des ferments protéolytiques susceptibles d'attaquer non seulement l'albumine étrangère qui a provoqué l'apparition de ces ferments, mais encore d'autres albumines telle que l'albumine placentaire. Ainsi Behne, Lindig, pensent que chez la femme enceinte, de même que chez les femmes atteintes de tumeurs ou de suppurations annexielles, il existe des fer-

ments protéolytiques susceptibles de provoquer la décomposition de l'albumine placentaire et d'autres albumines. Pour ces auteurs, ces ferments peuvent dédoubler l'albumine obtenue, en faisant coaguler le tissu du muscle utérin, des fragments d'ovaire, et avec une moindre intensité des fragments de tissu musculaire.

3° D'autres auteurs sont encore plus nets, ils admettent que la protéolyse est un phénomène constant chez la femme enceinte, mais non la spécificité du ferment protéolytique. C'est à cette dernière opinion que se rangent une grande partie des auteurs qui ont obtenu des insuccès dans leurs résultats. Il serait inutile de revenir sur leurs travaux déjà mentionnés.

Nous voulons seulement rapporter pour conclure, quelques recherches expérimentales faites sur des animaux par un certain nombre d'auteurs qui ont cherché à apporter une nouvelle explication à ces faits.

Les expériences faites par Heilner et Petri dans le laboratoire de Döderlein à Munich sont des plus intéressantes. Ils ont injecté à une femme non enceinte, 2 centimètres cubes de son propre sérum, obtenu en faisant coaguler du sang pris au niveau d'une de ses veines. Le sérum de cette femme antérieurement essayé et inactif sur l'albumine placentaire, devenait au contraire susceptible de la dédoubler après cette injection. Ce sérum était encore actif sur l'albumine de différents organes (foie, rein, muscles, etc). De même si on provoque la formation d'un hématome chez des lapins dont le sérum n'a, avant l'expérience, aucune action sur l'albumine placentaire, le sérum de ces animaux devient rapidement, au moment de la résorption de l'hématome, susceptible d'attaquer le placenta, le tissu musculaire et même quoique à un degré beaucoup moindre, des blocs de sérum coagulés.

A l'appui de cette thèse Heilner et Petri citent l'observation clinique suivante :

Une femme chez qui on avait fait la réaction d'Abderhalden (celle-ci s'était montrée négative sur du placenta et sur différents organes) se fracture un doigt. Il s'y fait un volumineux hématome. A ce moment son sérum devient actif sur l'albumine placentaire et sur l'albumine retirée du sérum sanguin. L'hématome guérit, un mois après le même sérum n'a plus aucune

action sur le même tissu placentaire. Ainsi la production d'un hématome peut provoquer du fait de la destruction et de la résorption des substances albuminoïdes qui s'y trouvent, l'apparition d'un ferment susceptible d'attaquer d'autres albumines et en particulier l'albumine placentaire. On ne peut donc attribuer une spécificité à ces ferments alors qu'ils sont susceptibles d'agir sur plusieurs tissus. De plus, comme leur formation se produit très rapidement après l'injection de ces albumines, il ne s'agit pas pour Heilner et Petri d'une néoformation de ferments antérieurement inexistants, mais plutôt de l'activation d'un ferment qui existait avant la pénétration des albumines étrangères dans l'organisme.

A l'appui de ces faits, nous rappellerons ici que les sérums des femmes non enceintes qui nous ont fourni des réactions positives provenaient de femmes ayant eu des hémorragies causées par des fibromes ou des néoplasmes, ou de femmes hystérectomisées depuis peu de temps. Ces femmes avaient eu à résorber une certaine quantité de sang. Il est probable que leur sérum contenait au moment de la prise de sang, un ferment protéolytique analogue à celui qu'Heilner et Petri ont retrouvé chez les femmes présentant un hématome.

Enfin nous mentionnerons les expériences de Frank, Rosenthal et Biberstein qui admettent que le passage d'albumines étrangères dans l'organisme, peut déterminer la production d'une série de ferments, les uns spécifiques, les autres non. Ces auteurs basent leur opinion sur les expériences suivantes :

Ils injectèrent du rein de mouton dans la cavité péritonéale de plusieurs lapins et étudièrent trente-six heures plus tard, l'action du sérum des lapins injectés sur différents organes. Ils obtinrent des résultats positifs en faisant agir le sérum de ces animaux sur du rein de mouton, du foie de mouton, du foie de lapin, du rein de lapin et sur du placenta humain. Ils obtinrent des résultats négatifs en les faisant agir sur de l'albumine de l'œuf et sur de la caséine. Ils conclurent de ces premières expériences en disant que le ferment protéolytique ainsi déterminé dédoublait les albumines provenant de tissus organisés et restait sans action sur les autres albumines non organisées, comme l'albumine de l'œuf.

Ils firent ensuite deux injections sous-cutanées d'extrait de

rein de mouton à un lapin. Son sérum recueilli sept jours après la première injection avait une action protéolytique très énergique sur le placenta humain, moins forte sur le rein de mouton et une action faible sur d'autres albumines. Cette expérience répétée sur plusieurs animaux aboutit à des résultats identiques.

Cependant la question de la spécificité de ces ferments reste encore complexe. En effet, après avoir injecté du rein de mouton à d'autres lapins, ces auteurs ont examiné leurs sérums à deux reprises différentes. Au premier examen les sérums dédoublaient l'albumine placentaire et l'albumine du rein de mouton et restaient sans action sur d'autres albumines. Au deuxième examen, ils ne décomposaient plus le placenta mais conservaient une action énergique sur le rein de mouton. Dans d'autres expériences les ferments ainsi provoqués présentèrent une électivité presque spécifique pour les tissus de l'organe injecté, quel qu'en fut l'animal d'origine. Aussi, Frank, Rosenthal et Biberstein concluent que l'introduction d'une certaine quantité d'albumine étrangère dans l'organisme détermine la production de ferments protéolytiques qui peuvent, suivant les cas, ne présenter aucune spécificité ou être doués au contraire d'une spécificité « exquise ».

Ce résultat contradictoire à première vue tient à ce que la répétition des injections sensibilise l'organisme qui réagit d'abord par toute une série de ferments, les uns spécifiques, les autres non.

Dans certains états particuliers, comme la grossesse, le cancer, dans lesquels la pénétration des substances étrangères se fait par petite quantité et d'une manière continue, les ferments spécifiques deviennent les plus nombreux et les plus actifs. Cependant l'activité des ferments non spécifiques paraît certaine puisque les auteurs qui précèdent, semblent avoir démontré que le sérum des femmes enceintes peut décomposer d'autres tissus que le placenta, tandis que le sérum de certains malades peut avoir une action protéolytique sur l'albumine placentaire.

Abderhalden et Schiff répondent à ceux qui ont eu des insuccès, que ces insuccès tiennent à ce que les opérateurs ont employé une technique imparfaite. Les organes n'étaient pas suffisamment débarrassés de sang, les sérums pouvaient être hémo-

lysés, etc. Ils justifient leur opinion par les expériences suivantes.

Le sérum de 10 lapines pleines attaquait seulement le placenta et ne présentait aucune action sur le foie, le muscle, le cerveau, le corps thyroïde et la rate. Il est vrai que deux de ces sérums attaquaient énergiquement le tissu hépatique mais il fallait que celui-ci contint encore des traces de sang.

D'autre part, l'examen du sérum de 7 lapines non pleines, mis en présence des mêmes tissus, donna 5 fois un résultat négatif et 2 fois un résultat positif. Mais dans ces 2 derniers cas, le sérum donnait à lui seul une réaction positive. Or, Abderhalden et Weill ont montré que dans une proportion de 40 à 50 p. 100, les sérums contenaient des ferments actifs sur l'albumine des éléments figurés du sang. Si donc les organes servant de substratum sont insuffisamment lavés, ces ferments, s'ils existent, dédoublent l'albumine des globules rouges du sang. Il se produit de ce fait une réaction positive inattendue. La même erreur se répétera si on emploie des sérums insuffisamment centrifugés ou hémolysés. L'hémolyse est la preuve que les globules rouges ont été détruits, que leur albumine a été mise en liberté dans le sérum. Dès lors les ferments actifs sur ces globules rouges contenus dans le sérum agiront sur cette albumine.

Abderhalden repousse encore l'hypothèse d'Heilner et Petri qui admettaient que les ferments de défense existaient toujours en petite quantité dans le plasma, mais que l'introduction des substances étrangères décuplait leur activité.

On voit que la solution de cette question ne semble pas encore établie d'une manière certaine. Bien des expériences sont contradictoires. Toutes ces discussions ne sont pas encore closes. Il faut attendre d'autres résultats pour pouvoir se prononcer.

*
* *

Nous ne pouvons cependant terminer cette étude sans mentionner certains travaux concernant l'origine de ces ferments protéolytiques ou la nature de la réaction qu'ils provoquent.

D'après Abderhalden, ces ferments sont sécrétés par les glo-

bules blancs, les cellules fixes des tissus et peut-être par les globules rouges et les hématoblastes. Le plasma les contient, mais il ne les crée pas.

Nous ne savons actuellement que peu de choses sur la nature exacte de ces ferments. Leurs rapports avec les diverses réactions se rattachant aux processus de l'immunisation doivent être étroits mais ils nous sont encore inconnus.

Pour Pincussohn et Petrow, ces ferments se rattachent aux anticorps.

Frank, Rosenthal et Bibenstein soutiennent une opinion contraire.

Steising et Debaisieux partagent l'opinion de Pincussohn et en font des ambocepteurs qu'ils rangent dans la classe des bactério-cyto ou protéolysines.

Cependant les diverses conceptions théoriques sont nées du fait suivant :

Quelques auteurs (Steising, Erpicum, Oller et Stephan, etc.), ont montré que des sérums inactivés par un chauffage à 58° étaient susceptibles d'être réactivés par addition d'une petite quantité de sérum neuf, quelque fût du reste l'origine de ce dernier sérum; les uns se servant de sérum de cobaye, les autres d'un sérum humain ayant donné une réaction négative.

De notre côté nous avons pratiqué des expériences de cet ordre.

Nous avons essayé de réactiver certains sérums en y ajoutant du sérum frais de cobaye.

Nous avons conduit nos expériences de la manière suivante :

Chaque sérum était employé :

1° Frais, en présence de un ou plusieurs placentas;

2° Après chauffage une demi-heure à 58° en présence des mêmes placentas;

3° Après chauffage une demi-heure à 58° et après addition de 2 gouttes de sérum frais de cobaye en présence des mêmes placentas.

Enfin nous ajoutions les deux témoins suivants :

1° Sérum seul;

2° Sérum de cobaye, 2 gouttes complétées à 1 cm³ 5 par addition de sérum physiologique, en présence des placentas servant aux expériences.

Nous résumons dans le tableau suivant les résultats obtenus :

FEMMES	PLAC. + SÉR. FRAIS			PLAC. + SÉR. INACTIVE			PLAC. + SÉR. INACT. + SÉR. DE COBAYE			SÉRUM SEUL	SÉR. COBAYE + PLAC.		
	Pl. 1645.	Pl. 48.	Pl. 129.	Pl. 1645.	Pl. 48.	Pl. 129.	Pl. 1645.	Pl. 48.	Pl. 129.		Pl. 1645.	Pl. 48.	Pl. 129.
Dem., enceinte, terme	6	6		0	0		4	4		0	0	0	
Perm. — —	4	»		1	»		5	»		0			
Grov. — —	2	1			1			2		0			
Her. — —		4			0			4		0		0	
Din. — —		5			0			5		0			
Por. — —		6			0			3		0			
Gut. — 8 mois			3			0			2	0			0
Ger. — —			6			0			2	0			
Nic., enceinte			3			0			2	0			
Bes. —			3			0			1	0			
Her. —			3			0			3	0			
Val., fibrome, non enceinte			2			1			2	0			
Cra., non enceinte	0			0			0			0			
Jul. —	0			0			0			0			

Que peut-on conclure de ces expériences ?

Il semble que *par addition d'une petite quantité de sérum frais de cobaye on puisse réussir à réactiver le pouvoir protéolytique d'un sérum rendu inactif. Cependant le plus souvent, la réaction ainsi produite semble plus faible que celle obtenue avec le sérum frais.*

Peut-on en se basant sur des expériences semblables voir dans la réaction d'Abderhalden la preuve de processus analogues à ceux qui ont été décrits dans l'immunité. Ne peut-on considérer les ferments protéolytiques comme une variété d'ambocepteurs thermostabiles à 58°, mais demandant cependant pour agir la présence d'une certaine quantité de complément ?

Cette conclusion nous paraît séduisante quoiqu'un peu prématurée. Nos résultats ne sont pas assez constants pour que nous puissions tabler sur eux d'une manière certaine. Cependant cette interprétation semble assez vraisemblable et il est possible que de nouvelles expériences la confirment ultérieurement.

IV

CONCLUSIONS

Il nous paraît utile à la fin de ce long chapitre de grouper les conclusions partielles que nous avons obtenues.

Les résultats qui se dégagent de nos recherches sont les suivants :

I. — 1° *Le sérum de la femme enceinte mis en présence de placenta dédouble toujours l'albumine placentaire.*

Cette réaction détermine la production de substance dialysables qui réagissent sur la ninhydrine.

Le sérum de la femme enceinte contenant des ferments protéolytiques antiplacentaires donne donc toujours une réaction d'Abderhalden positive.

2° *Cette réaction devient positive dès le premier mois de la gestation et redevient, en général, négative trois semaines après l'accouchement.*

3° *Son intensité ne semble influencée ni par l'âge de la grossesse, ni par la nature du placenta, lorsque celui-ci provient d'une femme normale enceinte.*

4° *L'action du sérum du sang du cordon sur le placenta fait très souvent défaut ; lorsque cette action existe, elle semble toujours beaucoup plus faible que l'action du sérum de la mère sur le même placenta.*

5° *Dans les cas de fœtus mort, de rétention placentaire, la réaction peut devenir négative.*

6° *Dans les cas de grossesse extra-utérine, la réaction est toujours positive lorsque l'œuf est vivant ; elle peut être négative si la grossesse est morte.*

7° *Il nous est difficile de tirer actuellement des conclusions concernant les particularités des réactions produites avec des sérums ou des placentas d'albuminuriques ou d'éclamptiques.*

8° *Par contre, dans les formes graves de vomissements incoercibles, il nous a semblé constant que la réaction diminuât ou même disparût.*

II. — *Dans les conditions où nous avons fait ces recherches, étant donné le matériel dont nous nous sommes servis,* 67 *p.* 100 *des sérums provenant de femmes non enceintes sont restés sans*

action sur l'albumine placentaire ; 33 *p.* 100 *de ces sérums ont donc donné des réactions d'Abderhalden positives, — donc des insuccès.*

Ces réactions étaient le plus souvent moins intenses que celles qui résultaient de l'action du sérum des femmes enceintes sur l'albumine placentaire.

Les quelques réactions assez intenses que nous avons obtenues provenaient de femmes malades (femmes ayant eu des hémorragies abondantes, ou résorbant une collection sanguine ou purulente, ou atteintes de cancer).

Ces insuccès peuvent être attribués :

a) *Soit au côté technique et matériel très complexe de la méthode (perméabilité irrégulière et inégale de nos dialyseurs emplois de sérums pouvant contenir encore quelques traces d'hémoglobine décelables uniquement au spectroscope) ;*

b) *Soit à la présence dans le sérum de certaines malades de ferments protéolytiques ne présentant pas une spécificité absolue et susceptibles d'attaquer, en dehors de l'albumine étrangère qui a déterminé leur formation, d'autres albumines comme l'albumine placentaire.*

CHAPITRE VII

DE QUELQUES RÉACTIONS LIÉES A DES ÉTATS SEMBLANT D'ORDRE ANAPHYLACTIQUE ET PROVOQUÉES PAR LA GROSSESSE

Le mécanisme de la réaction mise en évidence dans le sérum de la femme enceinte par les travaux d'Abderhalden montre bien qu'il s'agit là d'une réaction de défense de l'organisme maternel.

Celui-ci réagit sur les protéines placentaires par des ferments protéolytiques capables de les segmenter. Aussi de nombreux auteurs comme nous l'avons vu plus haut rattachent cette réaction aux processus généraux de l'*immunisation* et classent ces ferments protéolytiques parmi les anticorps.

Mais le passage dans l'organisme maternel de ces protéines étrangères n'est-il point capable d'y provoquer un état de *sensibilisation* spéciale vis-à-vis de ces protéines ? Ou bien encore les phénomènes de segmentation provoqués par l'action des ferments, sur cette albumine étrangère fœtale, ne déterminent-ils pas la production de nouveaux corps plus toxiques que l'albumine initiale et susceptibles ainsi de sensibiliser l'organisme.

Aussi essayant de vérifier ces hypothèses, quelques auteurs ont décrit pendant la grossesse l'existence d'un état anaphylactique, déterminé pour les uns par le passage constant des albumines placentaires, pour les autres par la production continuelle des produits de segmentation de cette albumine (peptones, etc.).

Ils expliquent dès lors certains accidents de la grossesse, comme le résultat d'une sorte d'imprégnation anaphylactique de l'organisme maternel de telle sorte qu'une cause minime en apparence devient suffisante pour déchaîner l'accès.

Que sait-on sur ce point ?

Anderson et Rosenau déterminèrent chez le cobaye un état anaphylactique en lui injectant du placenta de cobaye. Mais ils

ne purent arriver au même résultat en utilisant le sérum fœtal. De plus dans les cas positifs l'injection déchaînante devait avoir été précédée par une ou plusieurs injections préparantes, de sorte que les résultats obtenus avec l'albumine placentaire étaient en tout point comparables à ceux qu'ils auraient pu obtenir avec une albumine étrangère quelconque.

Johnston essaya de pratiquer des expériences semblables mais elle restèrent sans succès. Il ne put arriver non plus à sensibiliser des cobayes par des injections répétées de sang fœtal.

Thies et plus récemment Lockeman, injectèrent du sérum frais de fœtus de lapin dans la veine de l'oreille d'une série de lapins.

La première injection se montra déchaînante dans la proportion de 43 p. 100, chez les animaux en gestation; mais ne détermina aucune réaction chez les femelles non pleines ainsi que chez les mâles.

Une seconde injection faite huit jours après la première se montra positive chez tout les animaux en état de gestation tandis qu'elle ne provoqua de réaction chez les femelles non pleines et chez les mâles que dans une proportion de 46 p. 100.

Lockemann et Thies en concluent que les animaux en gestation sont déjà sensibilisés vis-à-vis de l'un des éléments du sérum fœtal.

Ces résultats positifs semblent avoir été confirmés pas Mosbacher qui considère que l'on peut utiliser avec le même succès le sérum fœtal ou des extraits placentaires filtrés. Il existerait donc pour lui dans le sérum fœtal un antigène semblable ou identique à celui qui se trouve contenu dans les extraits placentaires.

Hofbauer obtint des résultats analogues. En effet avec une première dose préparante de 25 centimètres cubes d'extrait placentaire filtré, et avec une seconde dose déchaînante de 2 centimètres cubes du même extrait, il réussit à déterminer un choc anaphylactique mortel dans la plupart des cas qu'il a étudiés. Mais la première injection déterminait presque constamment la mort chez les femelles pleines alors qu'elle ne déterminait chez les autres animaux que des réactions tout à fait légères.

Bien qu'Abderhalden semble se refuser à employer le terme

d'anaphylaxie, il nous semble que l'on pourrait rapprocher certains résultats obtenus dans ses expériences de ceux que nous venons de résumer.

Abderhalden se servit non pas de l'albumine placentaire ou du sérum fœtal, mais de la peptone obtenue artificiellement par la digestion de l'albumine placentaire, telle que cette peptone était préparée par exemple pour être utilisée dans la méthode optique.

Or en injectant des doses variables d'une solution de cette peptone placentaire à divers animaux (lapins, cobayes, souris), il compara les réactions obtenues suivant que l'injection avait été faite à un mâle, à une femelle non pleine ou à une femelle pleine.

Les réactions obtenues pouvaient être soit des réactions locales se produisant au lieu de l'injection (rougeur, gonflement, œdème), soit des réactions générales (dyspnée, agitation, crampes, convulsions, pertes des urines et des matières fécales, mort, dans certains cas avortement). Ainsi.

En injectant par voie intraveineuse de la peptone placentaire à des lapines pleines il détermina 1 fois la mort immédiate, 6 fois une réaction générale intense et 1 fois une réaction légère. — Les mêmes injections pratiquées chez des femelles non pleines et chez des mâles restèrent 6 fois sans résultat et déterminèrent 4 fois des réactions légères.

En injectant des doses identiques de cette même peptone par voie intracérébrale, il détermina deux fois la mort chez des femelles pleines et une autre fois une forte réaction. Chez deux femelles non pleines, les mêmes injections ne déterminèrent qu'un peu de dyspnée et chez un mâle elles ne provoquèrent aucune réaction.

En injectant des doses identiques de cette même peptone sous la peau il détermina cinq fois une réaction locale chez des femelles pleines alors que chez deux mâles servant de témoin les injections ne déterminèrent aucun résultat.

Ces résultats furent confirmés par des expériences semblables faites sur des cobayes.

Cependant une troisième série d'expériences pratiquées sur des souris fournit à Abderhalden des résultats moins concluants; les femelles pleines réagirent toutes fortement, mais quelques réactions identiques furent aussi observées sur des mâles ou sur des femelles non pleines.

Doit-on voir cependant dans ces réactions le résultat d'une sensibilisation provoquée par la grossesse? Ceci est possible mais ce n'est encore là qu'une hypothèse, car il peut n'y avoir dans ces faits que le résultat de l'action toxique de la peptone. En effet, dans d'autres expériences Abderhalden en pratiquant des injections de peptones préparées avec du foie de veau ou de porc détermina chez les femelles pleines injectées quelques réactions positives. Ces dernières furent cependant moins fortes que les réactions obtenues chez des femelles pleines par l'injection de peptones placentaires.

Enfin il est possible, que du fait de la grossesse l'organisme des femelles pleines présente une résistance moindre à cette action toxique sans qu'il y ait là le résultat d'une action anaphylactique proprement dite.

Telles qu'elles se présentent ces expériences restent très intéressantes.

Nous avons essayé de les répéter mais nos résultats étaient encore bien peu nombreux au moment où nous dûmes interrompre nos recherches.

Nous nous sommes servi d'une solution de peptone placentaire à 5 p. 100. Or :

1° Nous avons injecté par voie intrapéritonéale 2 centimètres cubes de cette solution à 4 cobayes.

Deux mâles supportèrent cette injection sans présenter aucune réaction.

Deux femelles pleines présentèrent au début quelques phénomènes d'excitation, un peu de dyspnée, mais ces divers symtômes, disparurent rapidement.

Cependant vingt-quatre heures après l'injection les deux femelles avaient mis-bas, l'une d'elles étant nettement loin du terme : ses petits ne vécurent pas.

2° Nous avons injecté 1 centimètre cube de la solution de peptone placentaire sous la peau de 5 cobayes femelles gravides et de 2 femelles non gravides. Nous n'avons observé aucune réaction ni locale, ni générale.

3° Nous avons injecté 1 cm^3 1/2 de la solution de peptone placentaire dans la veine marginale de l'oreille d'une lapine pleine. Immédiatement après l'injection l'animal présenta une forte dyspnée, des phénomènes d'agitation et nous avons pu constater une légère augmentation de sa température.

Une injection identique pratiquée chez un mâle ne provoqua chez ce dernier aucune réaction.

4° Nous avons injecté 1 2 centimètre cube et 1 centimètre cube de la solution de peptone placentaire sous la peau de 4 souris.

Or un demi-centimètre cube de cette solution injecté à une souris pleine provoqua chez celle-ci l'apparition d'une forte dyspnée l'animal resta longtemps immobile, le poil hérissé et fut pris d'un violent tremblement, mais elle ne présentait plus aucun symptôme au bout d'une heure.

Un centimètre cube de la même solution injectée à une autre souris pleine détermina des phénomènes identiques mais plus accusés (dyspnée intense, hérissement du poil, évacuations répétées d'urine et de matières fécales, l'animal reste pendant quelques minutes couché sur le côté et présente quelques convulsions, mais au bout de quelques heures la souris a repris son état normal).

Deux injections identiques pratiquées à deux souris non pleines n'ont provoqué chez elles qu'une crise de dyspnée très légère et très courte.

Ces 4 souris ont survécu à cette expérience.

Tels furent les résultats de nos recherches. Ils semblent confirmer ceux d'Abderhalden, bien que nous n'ayons jamais observé la mort des animaux injectés.

Mais pour affirmer qu'il s'agit là d'un choc anaphylactique il nous eût fallu reprendre nos expériences sur des données nouvelles : n'utiliser que des peptones placentaires préparées avec des placentas d'animaux de même espèce que les animaux injectés, comparer les réactions produites par des injections de peptone placentaire et par des injections de peptones préparées avec d'autres organes, etc.

N'ayant pu mettre notre projet à exécution, nous nous abstiendrons de conclure.

*
* *

On peut rapprocher de ces expériences les réactions obtenues chez la femme enceinte par Engelhorn et Wintz à l'aide de la *cuti-placenta-réaction*.

Ces auteurs préparèrent un extrait placentaire (placentine) et s'en servirent pour pratiquer des inoculations intra-dermiques

en suivant la technique utilisée dans les cuti-réactions faites avec la tuberculine.

Trente-six heures après l'inoculation, ils observèrent chez les femmes enceintes une réaction locale non douteuse se traduisant par un peu de gonflement, de la rougeur et une coloration légèrement brunâtre des tissus environnants.

Ils ont pratiqué cette réaction chez 70 femmes enceintes et obtinrent 70 réactions positives. Chez 53 femmes non enceintes mais atteintes d'affections gynécologiques diverses, ils n'ont obtenu que 3 réactions légèrement positives chez 3 femmes en période menstruelle.

Cependant ces expériences ne sauraient être admises sans contrôle étant donné surtout que ces auteurs ne donnent pas le mode de préparation de leur extrait placentaire.

Quelle conclusion peut-on tirer de tous les faits qui précèdent? Aucune qui soit décisive.

La question de l'anaphylaxie placentaire est encore à l'étude.

CHAPITRE VIII

DES MODIFICATIONS DU POUVOIR ANTITRYPTIQUE DU SÉRUM. CHEZ LA FEMME ENCEINTE

I

DÉFINITION DU POUVOIR ANTITRYPTIQUE. — HISTORIQUE

La trypsine a le pouvoir de digérer ou de dédoubler les substances albuminoïdes : caséine, fibrine, ovalbumine, etc. Mais si l'on ajoute au mélange « albumine-ferment » une quantité extrêmement faible de sérum frais, la digestion est empêchée ou retardée.

Le sérum possède donc normalement un certain pouvoir antitryptique.

Or dans certains cas pathologiques, de même que dans certains états physiologiques le pouvoir antitryptique est plus accusé. Ainsi, d'après quelques travaux, le sérum de la femme enceinte posséderait un pouvoir antitryptique au-dessus de la normale. Nous nous proposons dans ce chapitre qui se relie naturellement aux précédents, d'étudier cette nouvelle particularité du sérum de la femme enceinte.

*
* *

Il nous paraît intéressant de préciser, tout d'abord, ici en quelques lignes ce qu'est cette réaction et comment on s'est trouvé conduit à la rechercher pendant la grossesse.

Le pouvoir antitryptique du sérum a été, en somme, signalé pour la première fois par Cl. Bernard lorsque celui-ci montra que le suc pancréatique ne digérait pas la viande crue.

En 1887, Hammarsten démontra ce pouvoir antifermentatif du sérum puisqu'il put arrêter la coagulation du lait en y ajoutant une petite quantité de sérum de cheval.

Les expériences d'Hildebrandt sur l'émulsine, montrant que l'injection de cette substance provoque chez les animaux, la formation d'une antiémulsine, celle de Morgenroth sur la production de l'antiprésure, celle de Mesnil sur le pouvoir antifermentatif du sérum vis-à-vis de la protéase des actinies, ont définitivement établi l'importance de ces réactions du sérum devant les ferments.

Le pouvoir antitryptique est de cet ordre.

On sait qu'il fut particulièrement étudié par Achalme qui put, en 1901, exalter le pouvoir antitryptique du sérum du cobaye en injectant à l'animal de petites quantités de trypsine.

L'historique complète de cette question a déjà été faite par de nombreux auteurs et nous renvoyons sur ce point le lecteur à la thèse si documentée de Stévenin.

Qu'il nous suffise de signaler que le pouvoir antitryptique du sérum avait déjà été étudié dans les maladies infectieuses et au cours de certaines suppurations, lorsqu'en 1908 Brieger et Trébing montrèrent que le pouvoir antitryptique se maintenait à un taux très élevé chez les cancéreux. Ils proposèrent même d'attribuer à l'existence de cette réaction, la valeur d'un élément de grosse importance, dans le diagnostic du cancer. Le pouvoir antitryptique fut dès lors étudié méthodiquement chez les cancéreux et on vit se succéder sur ce sujet les travaux de Hort, Eisner, R. Weil, J.-Ch. Roux et Savignac, Widal et Poggenpohl, Weinberg, etc.

Or depuis quelques années l'attention des biopathologistes fut souvent attirée sur l'analogie, certains allant jusqu'à dire, la similitude qui existait entre les réactions humorales provoquées par le cancer et par la grossesse. Aussi les résultats obtenus dans le cancer incitèrent quelques auteurs à rechercher cette même réaction dans le sérum des femmes enceintes non accouchées.

C'est ainsi que Gräfenberg montra le premier qu'il existait une élévation du pouvoir antitryptique chez la femme enceinte ou récemment accouchée. Ses résultats furent ensuite, en partie, confirmés par toute une série de travaux que nous étudierons plus loin. Nous signalerons ici les mémoires de Bergmann et Meyer, de Becker, de Graff et Zubricky, de von der Heide et Krösing de Franz ou Jarisch, de Gammeltoft, de Franz et de Rosenthal.

II

TECHNIQUE

Pour apprécier le pouvoir antitryptique d'un sérum il faut mettre en présence :

1° Un ferment tryptique ;

2° Une substance albuminoïde susceptible d'être attaquée par ce ferment ;

3° Le sérum examiné qui doit empêcher ou retarder l'attaque de l'albuminoïde par le ferment.

Or, en faisant agir : soit des doses progressivement croissantes de sérum sur une quantité fixe d'albuminoïde et de ferment ; soit des doses progressivement décroissantes de ferment sur une quantité fixe d'albuminoïde et de sérum, il arrive dans un temps donné :

A. Un moment où l'albuminoïde commence a être attaqué par le mélange sérum-ferment. (On devra chercher alors à mettre en évidence le début de cette digestion, soit par un réactif approprié, soit en se basant sur certains signes physiques du milieu.)

B. Un moment où la totalité de l'albuminoïde n'est plus digérée complètement. (On devra chercher alors à mettre en évidence des traces très faibles de l'albuminoïde non digéré à l'aide d'un réactif approprié et suffisamment sensible.)

On comparera ensuite l'ensemble de la réaction, soit à une série témoin faite sans adjonction de sérum, soit à une échelle fixée d'avance. La différence des résultats obtenus entre ces deux séries servira à déterminer le pouvoir antitryptique du sérum.

On peut encore arriver au même but en procédant par voie indirecte. On peut par exemple doser la quantité de peptone ou d'acides aminés mise en liberté par la digestion de l'albumine à un moment donné ; ce dosage étant pratiqué au même moment pour la réaction faite en présence du sérum examiné et pour la réaction faite sans adjonction de sérum.

La différence trouvée entre les deux chiffres permettrait encore de déterminer le pouvoir antitryptique.

En résumé la recherche du pouvoir antitryptique consiste donc à préciser :

Soit le début de la digestion de l'albuminoïde, soit le moment où cette digestion est complète, soit encore à doser la quantité de substance albuminoïde digérée dans un temps donné.

Suivant que l'on recherche l'un ou l'autre de ces points, trois sortes de technique peuvent être proposées.

Nous allons étudier successivement :

a) Les substances qui peuvent entrer en jeu dans cette réaction.

b) Les méthodes qui peuvent être utilisées.

I. **Agent protéolytique**. — On a employé la trypsine leucocytaire, mais ce ferment n'a jamais été utilisé dans les études visant la détermination du pouvoir antitryptique dans la grossesse. Les ferments leucocytaires, comme l'ont montré les travaux d'Achalme, de Muller et Jochmann, de Kantorowicz, de Fiessinger et P.-L. Marie, ont, du reste, des propriétés semblables à celles de la trypsine pancréatique. Aussi est-il préférable de recourir à ce dernier agent protéolytique qui est plus stable et plus facile à manipuler.

La trypsine pancréatique peut être utilisée sous diverses formes. On peut recourir soit :

1° A du suc pancréatique recueilli chirurgicalement et rendu actif sur les albumines après addition d'une petite quantité de macération intestinale contenant de la kinase.

2° A une émulsion ou à une solution de trypsine commerciale. On a successivement recommandé une solution aqueuse à 1 p. 100, un extrait glycériné, une macération de pancréatine, etc.

II. **Albuminoïdes**. — On peut faire agir la trypsine sur différents albuminoïdes. On a successivement recommandé la fibrine, l'albumine de l'œuf coagulée par la chaleur, découpée en petits cubes ou coulée dans des boîtes de Pétri, les tubes de Mett, la gélatine, le sérum coagulé, le lait et enfin la caséine.

III. **Sérum à examiner**. — Le sang doit être prélevé autant que possible sur des sujets maintenus à jeun depuis dix à quinze heures. On laisse le sérum exsuder spontanément.

En combinant ces différents éléments on a décrit un grand nombre de méthodes pour déterminer le pouvoir antitryptique du sérum.

Nous ne voulons en donner ici qu'un aperçu rapide et insister sur les procédés que nous avons nous-même employés.

Cependant pour comprendre l'exposé et la notation des résultats des différents auteurs qui ont étudié le pouvoir antitryptique du sérum pendant la grossesse, il est nécessaire de connaître l'idée directrice des diverses méthodes qu'ils ont

employées. Ceci explique que nous nous étendions un peu, sur ce côté de la question purement technique.

1° Dans la *méthode de Marcus*, l'albuminoïde est représenté par du sérum coagulé, coulé en boîtes de Pétri. On fait agir sur lui un mélange obtenu avec une solution de trypsine et le sérum examiné. Une goutte du sérum est ajoutée à toute une série de tubes contenant des doses progressivement croissantes de trypsine, soit 1, 2, 3, 4, 5 gouttes, etc.

Et l'on porte au moyen d'un fil de platine une parcelle de chacun de ces mélanges sur le sérum coagulé.

La digestion du sérum se manifeste par la formation d'un godet. Au bout de dix-huit à trente-six heures, on note le point où débute la digestion. Si le premier godet visible correspond à la dilution d'une goute de sérum pour quatre de trypsine, l'index antitrypsique sera de 1 à 3. Une goutte de sérum a neutralisé 3 gouttes de trypsine.

Cette méthode extrêmement simple en théorie présente cependant de nombreuses difficultés. La préparation des boîtes de Pétri est très délicate; celles-ci se conservent difficilement. Achalme a pu faire encore remarquer que la température à laquelle on portait le sérum pour le faire coaguler, ne suffisait pas pour neutraliser d'une manière absolue son antitrypsine propre. Enfin il est souvent très difficile d'apprécier le début de la digestion.

2° D'autres méthodes sont basées sur l'emploi du lait, comme substance albuminoïde. Mandelbaum, J.-C. Roux et Savignac ont utilisé un mélange de lait et d'agar-agar coulé dans des boîtes de Pétri. Ce mélange était destiné à remplacer le sérum coagulé utilisé dans la méthode de Marcus.

Stévenin a décrit dans sa thèse une méthode différente.

Il fait agir sur du lait une quantité déterminée de trypsine en présence de doses progressivement décroissantes du sérum à examiner. Il arrive un moment où le sérum n'empêchant plus l'action de la trypsine, le lait commence à être digéré : le début de la digestion du lait se traduit par sa coagulation. Il suffit donc de noter la quantité de sérum mise dans le dernier tube non coagulé. Elle se trouve être la quantité minima nécessaire pour empêcher l'action de la trypsine sur le lait pendant un temps déterminé.

La technique de ce procédé est des plus simples.

On répartit dans des tubes à essais, 3 centimètres cubes d'un lait de bonne qualité. On stérilise un quart d'heure à 120°. Le sérum est dilué au 1/000e dans de l'eau salée et l'on introduit dans les tubes contenant le lait des doses décroissantes de cette dilution de sérum, soit 1 centimètre cube — 0, 8 — 0, 6 — 0, 5 — 0, 4 — 0, 35 — 0, 2 — 0, 1. On ajoute à chaque tube 0, 1 d'une solution de trypsine préalablement titrée. On agite le tout, on met une goutte d'essence de moutarde dans les bouchons d'ouate, et l'on porte à l'étuve à 50° pendant vingt-quatre heures.

« Lorsque la réaction est terminée, dit Stévenin, le tube témoin de lait est inaltéré, le tube témoin trypsine et lait sans sérum est plus ou moins digéré, les premiers tubes qui contiennent le sérum en plus grande quantité n'offrent à l'examen aucune différence avec le tube témoin de lait, puis avec les quantités décroissantes de sérum on arrive à un tube dans lequel le lait est coagulé. On peut l'incliner, le retourner sans qu'il se renverse. » Les tubes suivants sont encore coagulés, tandis que dans les derniers où la digestion est plus avancée le caillot peut être dissous.

« On prend comme indice antitryptique la plus petite quantité de sérum nécessaire pour inhiber complètement l'action de la trypsine. » Il importe de remarquer que d'après la notation de Stévenin, plus un sérum aura un pouvoir antitryptique élevé, plus les chiffres de son indice seront faibles. Exemple : un sérum coté 0,002 aura un pouvoir antitryptique très élevé puisqu'il suffira de 0,002 de sérum pour arrêter l'action de la trypsine, toutes choses égales d'ailleurs.

La solution de trypsine doit être titrée, avant l'expérience, par une série de tâtonnements, de manière à ce que 0, 1 de la solution soit, par exemple, susceptible de provoquer un début de digestion (coagulation) dans un tube contenant 3 cm³ de lait et 0,3 d'un sérum normal. Pour cette solution l'indice antitryptique normal se trouve donc être 0, 4 chiffre donné par Stévenin.

Stévenin fait lui-même remarquer qu'il ne s'agit pas là d'une action antitryptique mais d'une action anticoagulante. Mais les travaux de Gley, Pawlow, Paratchick, etc. ayant montré qu'il y avait parallélisme entre les actions coagulantes et protéolytiques, il considère, dit-il, cette action coagulante comme le premier stade de la digestion tryptique.

Nous avons examiné un certain nombre de sérums de femmes enceintes ou accouchées au moyen de cette méthode.

Six sérums de femmes arrivées au 8e et au 9e mois de leur grossesse nous ont tous fourni l'indice antitryptique de 0,003. Il en fut de même pour les sérums des 2 femmes accouchées.

Après ces quelques expériences nous avons suspendu nos recherches faites à l'aide de ce procédé, car nous y avons trouvé de grandes difficultés, peut-être par suite de notre inexpérience.

Il nous a paru souvent très difficile de déterminer au bout de vingt-quatre heures le premier tube ayant subi un commence-

ment de digestion. La coagulation n'était jamais assez nette pour que nous puissions renverser ce tube, et ce n'est qu'en nous basant sur la formation de quelques grumeaux que nous pouvions le plus souvent effectuer cette détermination[1].

De plus, l'existence dans les tubes contenant de l'albumine non digérée d'une couche d'aspect crémeux compacte à la surface du liquide pouvait, lorsqu'elle était fragmentée par agitation, faire croire à la présence de ces grumeaux et augmenter la difficulté.

Enfin la durée de l'expérience est assez longue. Or, comme le montrent les résultats obtenus par Gammeltoft, et que je dirai plus loin, le pouvoir antitryptique du sérum semble diminuer d'une manière progressive au cours de l'expérience, si l'on effectue une série de dosages au cours d'une expérience se prolongeant vingt-quatre heures. On a donc intérêt à recourir à une méthode plus rapide ne nécessitant qu'une épreuve de courte durée. Du reste on évitera ainsi plus facilement les causes d'erreur qui peuvent provenir de l'infection des liquides employés.

3° Ces diverses raisons nous ont fait préférer à la méthode de Stévenin, la méthode de Fuld-Gross, modifiée par Rosenthal. C'est ce dernier procédé que nous avons suivi dans les expériences dont nous donnerons plus loin les résultats.

Dans la méthode de Fuld-Gross on fait agir :

a) Dans une première série : des doses progressivement décroissantes de trypsine, sur une même dose d'une solution de caséine, en présence d'une même quantité du sérum dont on veut déterminer le pouvoir antitryptique.

b) Dans une deuxième série : des doses progressivement décroissantes de la même solution de trypsine, sur la même dose de la solution de caséine sans addition de sérum (série-témoin).

Lorsque la digestion de la caséine est incomplète, l'addition de quelques gouttes de réactif alcoolo-acétique fait apparaître un anneau blanc très net, puis un trouble opalescent dans la solution.

1. Ce défaut de coagulation du lait que nous avons observé, tient peut-être à sa stérilisation. On sait en effet que sous l'influence de la trypsine le lait de vache cru se prend en une masse solide tandis que « le caillot obtenu avec le lait de vache bouilli est beaucoup moins compact et dans le lait stérilisé il ne se forme souvent qu'un précipité floconneux » Gley.

Si la digestion est complète le liquide reste claire. On notera ainsi la quantité de la solution de trypsine nécessaire pour obtenir une digestion complète de la caséine (c'est-à-dire le premier tube où il ne se forme pas d'anneau) :

1° Dans la série contenant le sérum ;

2° Dans la série-témoin.

Tout sérum ayant un certain pouvoir empêchant, il faudra une quantité plus grande de trypsine pour digérer la caséine en présence du sérum.

Si l'on désigne par A la quantité de trypsine nécessaire pour digérer complètement la caséine en présence du sérum ; et par B la quantité de trypsine nécessaire pour digérer la caséine, sans addition du sérum, l'indice antitryptique sera donné par la soustraction de ces deux chiffres.

A — B = indice antitryptique.

Nous avons préparé ces différents réactifs de la manière suivante :

1° **Solution de caséine.** — On pèse 1 gramme de caséine Hammarsten et on la dissout au bain-marie à 30 ou 40° dans un mélange formé de 85 centimètres cubes de solution physiologique de NaCl à 8,6 0/000 et de 15 centimètres cubes de lessive de soude, décinormale.

On prépare en même temps une solution décinormale d'acide chlorhydrique, que l'on ajoute à la première solution jusqu'à obtention d'une neutralité absolue du liquide (neutralité que l'on peut observer à l'aide de papier Lakmus.)

On ramène le tout à 500 centimètres cubes par addition de la solution de sérum physiologique à 8, 6 0/000. Et l'on obtient ainsi une solution de caséine tout à fait limpide, neutre ou légèrement alcaline, que l'on peut conserver quelques jours à la glacière.

2° **Solution de trypsine.** — On pèse 0g,10 de trypsine préalablement mise à dessécher dans un exsiccateur au chlorure de calcium. On la dissout dans un mélange formé de 20 centimètres cubes de sérum physiologique et de 0, 1 de solution de soude normale. On ramène le tout à 100 centimètres cubes par addition de sérum. On peut conserver cette solution quelques jours à la glacière.

3° **Sérum à examiner.** — Immédiatement avant l'examen, on dilue le sérum au 1/20 (soit 1 centimètre cube de sérum pour 19 centimètres cubes de la solution de sérum physiologique) [1].

4° **Réactif alcoolo-acétique.** — Il répond à la formule :

5 centimètres cubes acide acétique concentré,
45 centimètres cubes alcool absolu,
50 centimètres cubes eau distillée.

1. Nous verrons plus loin que nous avons dû porter la dilution de nos sérums au titre suivant, soit 1 partie de sérum pour 84 parties de la solution de sérum physiologique.

5° **Disposition de l'expérience.** — Dans une première série de tubes on met : 2 centimètres cubes de la solution de caséine + des doses progressivement décroissantes de la solution de trypsine soit $0^{cm3},5$ — $0^{cm3},4$... etc., le tout ramené dans chaque tube à $3^{cm3},5$ par addition de sérum physiologique.

Dans une deuxième série on met : 2 centimètres cubes de la solution de caséine + des doses progressivement décroissantes de la solution de trypsine soit $1^{cm3},1$ — 1^{cm3} — $0^{cm3},9$..., etc., + $0^{cm3},5$ de la dilution du sérum à examiner, le tout ramené à $3^{cm3},5$ par addition de sérum physiologique.

On agite, on porte le tout une demi-heure à l'étuve à 37°, puis on ajoute dans chaque tube 4 gouttes du réactif alcoolo-acétique. Dans les tubes où la caséine est incomplètement digérée, l'anneau blanc caractéristique se produit après quelques secondes mais il faut attendre une demi-minute pour lire les résultats. La lecture doit être faite à ce moment exact, car il peut se produire au bout de quelques minutes un trouble secondaire qui n'a rien à voir avec la réaction recherchée.

6° **Titrage.** — Si par exemple le dernier tube où la digestion de la caséine est complète renferme 0,3 de la solution de trypsine dans la série témoin et 1 centimètre cube de la solution de trypsine dans la série faite en présence du sérum, l'indice antitryptique sera de 1,0 — 0, 3 = 0,7.

Franz-Rosenthal etc. multiplient ensuite par 100 le chiffre obtenu, de sorte que dans ce cas l'indice antitryptique serait de 70.

Nous avons cependant apporté à leur manière de procéder la modification suivante :

Dans nos premiers essais tous les tubes après addition du sérum, et quelle que soit l'origine du sérum utilisé, contenaient encore de la caséine non digérée. Nous avons alors par tâtonnement cherché à diluer nos sérums.

Or nous avons observé qu'en les diluant dans la proportion de 1 partie de sérum pour 84 parties de solution physiologique, nous obtenions des résultats en tout point comparables à ceux de Frantz-Rosenthal, etc.

Il est probable que ces différences tiennent à un pouvoir protéolytique différent de la trypsine utilisée. Mais la réaction conserve bien toute sa valeur puisqu'elle a pour but de comparer les résultats fournis par les divers sérums examinés.

Cependant les chiffres que nous avons obtenus ne peuvent plus être superposables à ceux obtenus par les auteurs précédents.

Brieger a objecté à cette méthode que le réactif alcoolo-acétique pouvait donner un précipité avec l'albumine du sérum. Nous employons dans nos expériences $0^{cc},5$ d'une solution de sérum dilué à 1/85 ce qui représente $0^{cm3},005$ de sérum par tube. On voit que le précipité donné par cette quantité d'albumine serait insaisissable.

Du reste nous avons ajouté dans toutes nos expériences quelques gouttes du réactif à 1 centimètre cube de notre dilution de sérum et nous n'avons jamais obtenu le moindre précipité.

Brieger pense encore que la grande dilution du sérum fait disparaître son pouvoir antitryptique.

Pour répondre à cette objection, nous avons dilué le même sérum au $\frac{1}{10}$ et au $\frac{1}{100}$ et nous avons constaté qu'il fallait dans la première expérience dix fois plus de trypsine que dans la seconde.

Nous pouvons conclure de ce fait que la dilution du sérum faite dans ces proportions n'atténue pas son pouvoir antitryptique.

Nous remarquerons du reste que la plupart des auteurs emploient le sérum à de fortes dilutions, quel que soit du reste le procédé employé. Stévenin, par exemple, se sert comme quantité moyenne de $0^{cc},5$ de sérum dilué à $\frac{1}{100}$.

Il ne nous a pas paru aussi difficile que le dit Stévenin de noter l'apparition de l'anneau blanc indiquant qu'il existe encore de la caséine non digérée dans le mélange. Du reste, dans les cas très rares où la progression « se fait d'une manière imperceptible » nous pouvons toujours comparer les tubes de la série contenant le sérum, aux tubes de la série-témoin dont la progression se fait de la même manière, les deux expériences ayant été conduites parallèlement et avec le même matériel; nous pouvons dès lors marquer les deux tubes de chaque série présentant un précipité de même intensité; le rapport sera toujours le même.

Un des principaux avantages de cette méthode est de ne comparer que des résultats obtenus avec le même matériel.

Prenons un exemple et admettons que l'activité de la solution de la trypsine se soit modifiée. Il en faudra une quantité plus élevée pour provoquer la digestion complète de la caséine dans la série contenant le sérum. Mais il en faudra de même une quantité plus élevée dans la série-témoin. Les deux nombres trouvés étant tous deux augmentés de la même quantité, la différence, c'est-à-dire l'indice antitryptique, restera le même.

Ainsi modifiée, la méthode de Fuld-Gross nous semble offrir un maximum de garanties que ne présentent pas les autres méthodes décrites plus haut C'est en procédant ainsi que nous avons obtenu les résultats exposés dans le paragraphe suivant :

Nous signalerons cependant que l'on a proposé dernièrement des méthodes plus compliquées, mais offrant une garantie absolue.

Elles présentent alors le défaut d'être d'une technique extrêmement délicate, d'exiger des connaissances chimiques très étendues, de ne pouvoir être dès lors à la portée d'un laboratoire de clinique.

Telle est par exemple la méthode décrite par Gammeltoft.

Le principe est le même que pour la méthode de Fuld-Gross, mais, au lieu de rechercher la quantité de trypsine nécesssaire pour obtenir une digestion complète, on met en présence d'une part :

Une quantité déterminée de sérum, de caséine et de trypsine. Solution A.

D'autre part : la même quantité de trypsine et de caséine sans le sérum. Solution B.

On laisse la digestion se faire pendant un temps donné et on dose ensuite par la méthode de Sörensen la quantité de peptones et d'acides aminés libérés du fait de la digestion de l'albumine.

Or, si l'on compare les chiffres obtenus, on constate que la quantité de peptones et d'acides aminés est plus forte dans la solution B que dans la solution A, où la digestion a été retardée du fait du pouvoir antitryptique du sérum.

La différence entre les chiffres obtenus donne l'indice antitryptique.

III

RÉSULTATS OBTENUS PAR LES OBSERVATEURS

De nombreux auteurs ont cherché a déterminer le pouvoir antitryptique du sérum chez les femmes enceintes. Nous allons résumer ces différents travaux, mais il importe de signaler que les résultats ne sont pas très comparables, ayant été obtenus à l'aide de méthodes différentes.

Brieger et Trébing recherchèrent en 1908 le pouvoir antitryptique du sérum des cancéreux. Parmi les sérums qu'ils étudièrent, ils trouvèrent quelques échantillons qui provenaient de femmes enceintes. Ils leur trouvèrent un pouvoir antitryptique augmenté. Leur mémoire eut ainsi le mérite d'attirer l'attention sur ce sujet et de devenir le point de départ des nombreuses recherches qui furent faites ensuite dans cette direction.

Gräfenberg montra que le pouvoir antitryptique était toujours augmenté pendant la grossesse. En suivant la méthode de

Marcus, il établit en effet qu'une partie de sérum normal supprimait le pouvoir tryptique de 4 parties d'une solution de trypsine à 1/100 alors qu'une partie de sérum prélevé sur une femme enceinte, supprimait le pouvoir tryptique de 6 à 8 parties égales de la même solution de trypsine. Le pouvoir antitryptique qui est à l'état normal de 1 : 4, arrive donc à 1 : 6 et 1 : 8 chez la femme enceinte. Pour Gräfenberg le pouvoir antitryptique augmente dès le début de la grossesse, atteint son maximum au 4e mois et se maintient au même taux jusqu'au moment de l'accouchement.

Becker en utilisant la méthode de Fuld à la caséine, arrive à des conclusions un peu différentes.

Pendant la grossesse, sur 30 cas il trouve :

17 fois : un pouvoir antitryptique normal;

1 fois : un pouvoir antitryptique diminué;

12 fois : un pouvoir antitryptique augmenté.

Or, bien que quelquefois augmenté, le pouvoir antitryptique n'atteint jamais chez la femme enceinte les fortes élévations que l'on peut trouver chez les cancéreux.

Au moment de l'accouchement (le sang étant recueilli 20 minutes après l'expulsion du fœtus) il trouve :

4 fois : un pouvoir antitryptique normal;

5 fois : un pouvoir antitryptique notablement augmenté (0,8. 0, 9) ;

21 fois : un pouvoir antitryptique très augmenté (de 1 à 1,5).

En résumé pour Becker, le pouvoir antitryptique, souvent un peu plus élevé au cours de la grossesse, peut augmenter dans de très fortes proportions surtout au moment de l'accouchement.

Stévenin a examiné le sérum de 4 femmes enceintes au moyen de la méthode qu'il a décrite et que nous avons résumée plus haut. Il a trouvé :

Deux fois, un pouvoir antitryptique de 0,004 chez une femme enceinte de trois mois et chez une femme à terme ; une fois un pouvoir antitryptique de 0,006 chez une femme enceinte de deux mois et une fois un pouvoir antitryptique de 0,008 chez une femme enceinte de cinq mois et demi.

Stévenin considère comme normal un indice de 0,006 avec oscillations possibles entre 0,004 et 0,008. Il semble donc d'après ses résultats que le pouvoir antitryptique reste à son

taux normal chez la femme enceinte. Mais il ajoute que le nombre de cas qu'il a pu examiner est trop faible pour lui permettre de donner une conclusion. Il a de plus examiné le sérum de 2 femmes accouchées, l'une, quatre jours après l'accouchement, lui donna un indice de 0,005, l'autre dix jours après un accouchement prématuré lui donna un indice de 0,004.

Acconci a trouvé le pouvoir antitryptique très nettement augmenté pendant la grossesse. Cette augmentation varie en raison directe de l'âge de la grossesse. Il est encore très élevé pendant les suites de couches et retombe à la normale une quinzaine de jours après l'accouchement.

Jakob arrive à des conclusions à peu près semblables.

Von der Heide et Krosing obtinrent les résultats suivants en utilisant la méthode de Fuld-Gross à la caséine.

L'examen du sérum de 30 femmes enceintes leur donna toujours un indice antitryptique augmenté, alors même que les sérums provenaient de femmes au début de leur grossesse.

A partir du 6e mois l'indice antitryptique était souvent le double de ce qu'il est normalement, quelquefois même le triple ; dans d'autres cas il conservait à terme la même valeur qu'au 5e mois, par exemple.

Lorsque les suites de couches sont normales le pouvoir antitryptique se maintient encore élevé pendant quelques jours pour diminuer vers le 7e jour. Il est encore souvent au-dessus de la normale trois semaines après l'accouchement.

Jochmann insiste beaucoup sur l'élévation du pouvoir antitryptique dans le sérum des femmes récemment accouchées. Mais il le trouve aussi un peu plus élevé au cours de la grossesse et plus particulièrement dans les derniers mois.

Thaler a surtout étudié le pouvoir antitryptique dans les cas d'infection puerpérale, mais il signale aussi son augmentation au cours de la grossesse normale.

Graff et Zubrzycki ont étudié 66 sérums au moyen de la méthode de Vollhardt modifiée par Kammerer.

Dès le 2e mois de la grossesse, l'indice antitryptique leur a paru plus élevé que chez la femme normale. Dans 2 cas cette augmentation du pouvoir antitryptique s'est manifestée dès la 5e semaine. La valeur de cet indice va en augmentant jusque vers le 7e mois. Il arrive à cette époque à un taux qu'il semble conserver jusqu'à la fin de la grossesse.

Rosenthal modifia la méthode de Fuld et établit le procédé que nous avons nous-même suivi. Il examina de cette manière le sérum de 49 femmes enceintes. Il obtint chez toutes un indice antitryptique très au-dessus de la normale. Cette augmentation lui a paru si constante pendant la grossesse qu'il pense que l'on peut se baser sur cette réaction pour établir le diagnostic de la grossesse même au début.

Chez 23 femmes accouchées, l'élévation du pouvoir antitryptique persistait encore 15 jours après l'accouchement.

Franz dans un mémoire très complet a examiné suivant la même technique plus de 200 sérums. Il a trouvé chez des sujets bien portants l'indice antitryptique variant de 40 à 60.

Chez les femmes enceintes il est en général plus élevé. Il atteint au milieu de la grossesse des chiffres variant entre 60 et 70, mais il augmente encore à la fin de la grossesse.

En examinant le sérum de 53 femmes arrivées au 9e mois de leur grossesse, Franz obtint :

1	fois un	indice antitryptique	de 60
19	—	—	de 70
22	—	—	de 80
12	—	—	de 90
2	—	—	de 100
1	—	—	de 120

Mais les 3 femmes dont les sérums avaient un pouvoir antitryptique si élevé, étaient atteintes l'une d'annexite aiguë, l'autre de pneumonie, et la troisième de tuberculose pulmonaire.

Au moment de l'accouchement, Franz obtint :

a) Pendant la période de dilatation,

3	fois un	indice antitryptique	variant de 70 à 80
14	—	—	de 90 à 110

ce qui lui donna un chiffre moyen de 93.

b) Pendant la période d'expulsion, l'indice conserve la même valeur puisque le chiffre moyen trouvé fut de 91.

Pendant les suites de couches, le pouvoir antitryptique diminue : Franz obtint un chiffre moyen

de 80	pour le	1er jour
de 75	—	2e —
de 78	—	3e —
de 60	—	8e —
de 55	—	10e —

Enfin il revient à la normale à la fin de la 2e semaine.

En résumé l'indice antitryptique augmente pendant toute la durée de la grossesse, il atteint son maximum pendant l'accouchement et décroît ensuite progressivement pendant les suites de couches.

Gammeltoft a combiné la méthode de Fuld à la méthode de Sörensen en suivant la technique que nous avons décrite plus haut. Il conclut de même à une augmentation du pouvoir antitryptique chez la femme enceinte. Il a étudié le sérum de 24 femmes arrivées à la fin de leur grossesse ou en travail. Le pouvoir antitryptique fut toujours beaucoup plus élevé que chez les femmes non enceintes. Mais Gammeltoft n'apporte dans son mémoire qu'un petit nombre de cas concernant des femmes non enceintes et il ne spécifie pas les variations de l'indice antitryptique suivant les différentes époques de la grossesse.

Par contre, des expériences semblables faites avec des sérums prélevés sur des femelles pleines (lapines, vaches etc.), ne lui ont pas donné les mêmes résultats. Il ne semble pas y avoir chez ces animaux, une élévation du pouvoir antitryptique pendant la période de gestation :

Tous les auteurs dont nous venons de résumer les travaux s'accordent donc pour conclure *que le pouvoir antitryptique du sérum est nettement augmenté pendant la grossesse normale.*

Par contre leurs opinions diffèrent lorsqu'il s'agit de préciser, soit la date où l'on peut constater cette augmentation, soit le moment de la grossesse où le pouvoir antitryptique atteint son maximum, soit enfin la valeur pratique que peut présenter cette réaction pour aider au diagnostic de la grossesse.

IV

RÉSULTATS PERSONNELS

Nous avons déterminé le pouvoir antitryptique de 55 sérums à l'aide de la méthode de Fuld-Gross. Nous résumons les résultats que nous avons obtenus dans les tableaux suivants.

I. — Femmes enceintes

Noms	Diagnostic			Indice antitrypt.
Roud.	Grossesse jeune 1 m. 1/2			55
And.	—	—	tuberculose	65
Tho.	—	—		40
Am.	—	—		40

Lef.	Grossesse de 3 m. 1/2	55
Reb.	— — tuberculose	65
Hob.	— —	70
Lal.	— —	65
Bréh.	Grossesse de 6 mois, tuberculose	90
Der.	— —	90
Guil.	— 6 m. 1/2	85
Pin.	Grossesse de 7 mois	60
Ro.	— —	75
All.	— 7 m. 1/2	70
Cres.	— 8 mois	65
Mo.	— —	85
Bou.	Grossesse à terme	65
Rao.	— —	60
Mich.	— —	90
Gau.	— —	90
Tess.	— —	80

II. — Femmes accouchées

Mo.	1er jour des suites de couches	90
Cl.	2e — — —	85
Hom.	3e — — —	80
Mar.	5e — — —	70
Pot.	8e — — —	95
Man.	13e — — —	75
X.	15e — — —	60
Dun.		55

III. — Femmes atteintes d'accidents d'intoxication gravidique

Ken.	Grossesse de 2 m. 1/2. Vomiss. incoercibles	55
A.	— 6 semaines. — —	60
Soun.	Grossesse à terme. Albuminurique	70
Wei.	— — —	60

IV. — Femmes non enceintes

Las.	Non enceinte, normale	40
Tour.	— métrite	45
Germ.	— normale	40
Dh.	— fibrome	40
Gaug.	— déchirure du périnée	40
De M.	— —	50
Del.	— utérus gros	50
Miou.	— salpingite	55
Caut.	— déchirure du périnée	45
Dur.	— métrite	55
X.	— —	50
Gerni.	— —	40
Car.	— normale	50
Bill.	— —	50
Alex.	— néoplasme utérin	65
Del. B.	— kyste ovaire	60

V. — Sang du cordon

Bouh.	30
Fey.	30
Dauj.	40
Bou.	45
Caus.	75 ??
Desc.	30

Si nous faisons la moyenne des chiffres obtenus chez les femmes non enceintes et chez les femmes enceintes, nous obtenons :

Chez les femmes non enceintes. — Un chiffre moyen de 46, ce qui semble correspondre au taux normal. (Nous avons excepté de cette moyenne les chiffres obtenus dans un cas de cancer de l'utérus et dans un cas de kyste de l'ovaire. Ces deux affections pouvant déterminer par elles-mêmes une augmentation du pouvoir antitryptique.)

Chez les femmes enceintes. — Dans les deux premiers mois, l'élévation du pouvoir antitryptique semble encore faible, moyenne de 50.

Du 3e au 5e mois, cette augmentation est plus sensible, moyenne de 65.

Dans les 4 derniers mois, l'accroissement du pouvoir antitryptique est beaucoup plus net, moyenne de 77.

Il est intéressant de noter, en outre, que dans 3 grossesses de 6 mois et de 6 mois et demi nous avons observé les chiffres très élevés de 90 et 85.

Ces mêmes chiffres ont pu être retrouvés chez des femmes enceintes à terme, de sorte qu'il est possible qu'à partir du 6e mois, le pouvoir antitryptique se maintienne à un taux à peu près constant.

Chez les femmes accouchées, le pouvoir antitryptique semble décroître assez régulièrement. Mais surtout à partir du 8e jour. (En effet nous avons pu retrouver encore à cette date le chiffre de 95.)

Chez les femmes atteintes d'accidents d'intoxication gravidique. (Vomissements incoercibles), *le pouvoir antitryptique semble un peu plus élevé.* Cependant nous n'avons pas retrouvé cet accroissement dans le sérum de deux albuminuriques.

Enfin le pouvoir antitryptique du sang du cordon est très

faible. (Nous nous expliquons mal le chiffre de 75 trouvé dans un cas, chiffre qui correspond au double de la moyenne des autres cas.)

V

VALEUR DIAGNOSTIQUE DU POUVOIR ANTITRYPTIQUE

Si nous en jugeons par les résultats de nos expériences le pouvoir antitryptique du sérum apparaît plus élevé chez la femme enceinte que chez la femme non enceinte.

Peut-on se baser sur ce fait pour voir dans cette réaction un élément de diagnostic possible dans les cas de grossesses incertaines ?

Pour répondre à cette question, il faut comparer le pouvoir antitryptique du sérum chez les femmes présentant une grossesse jeune dont le diagnostic peut être hésitant, à ce même pouvoir du sérum chez les femmes normales ou les femmes atteintes d'affections gynécologiques ou abdominales pouvant simuler une grossesse.

Or dans les premiers mois de la grossesse le pouvoir antitryptique est encore très faible.

Nous avons vu que chez les femmes de santé normale et non enceintes, l'indice antitryptique pouvait varier de 40 à 55. Or nous avons examiné le sérum de 4 femmes dont les grossesses étaient de 6 semaines à 2 mois et demi. Nous avons obtenu 3 fois un indice normal (2 fois 40, 1 fois 55) et une seule fois un indice plus élevé, 65 (chez une femme atteinte de tuberculose pulmonaire).

Si la grossesse est plus avancée de 3 à 4 mois et demi, l'indice antitryptique est très nettement plus élevé. Ainsi chez 4 femmes enceintes de 3 à 4 mois, nous avons obtenu 3 fois des indices antitryptiques très nettement au-dessus de la normale. (1 fois 55, 2 fois 65, 1 fois 70). Mais à cette époque l'augmentation du pouvoir antitryptique n'est pas absolument constante puisque nous avons trouvé une fois un indice normal 55, chez une femme enceinte de 4 mois. D'autre part, cette augmentation est encore très faible. Aussi est-il légitime de ne voir dans les résultats fournis par cette réaction autre chose qu'un faible élément de diagnostic, élément comparable par exemple à certains signes cliniques dits de probabilité.

A partir de 4 mois et demi le pouvoir antitryptique s'est montré presque constamment très au-dessus de la normale. Mais on ne peut oublier qu'à cette époque apparaissent des signes cliniques qui présentent encore plus de valeur dans le diagnostic de la grossesse.

Du reste, les variations de ce pouvoir ne peuvent à aucun titre être tenues pour spécifiques de la grossesse. Nous ne pouvons étudier ici toutes les affections susceptibles de déterminer une augmentation du pouvoir antitryptique, nous nous bornerons à rappeler qu'il peut être très élevé :

1° Dans les infections aiguës : pneumonie, broncho-pneumonie, congestion pulmonaire, suppurations, septicémies.

2° Dans certaines affections chroniques : néphrite, goitre exophtalmique et plus particulièrement dans le cancer. La tuberculose pour les uns augmente la valeur de l'indice antitryptique, tandis que pour les autres elle le diminue. (D'après les 3 cas que nous avons mentionnés, le pouvoir antitryptique semble nettement augmenté dans la tuberculose.)

Plus intéressante pour nous est à considérer l'action de certaines affections gynécologiques sur la valeur de cet indice.

Nous l'avons trouvé très nettement élevé dans le sérum d'une femme atteinte d'un cancer du col de l'utérus (65) et chez une femme atteinte d'un kyste de l'ovaire (60).

Von der Heide et Krösing l'ont recherché dans une série d'affections d'ordre gynécologique.

Sur 11 fibromes examinés, le pouvoir antitryptique fut trouvé normal dans 4 cas, légèrement augmenté dans 5 cas et très élevé dans 2 cas. Mais ces deux derniers cas concernaient des femmes ayant eu des pertes très abondantes qui avaient déterminé chez elles des symptômes d'anémie grave. (Or dans les cas d'anémie pernicieuse ou simplement grave le pouvoir antitryptique est très augmenté. Brieger et Trébing, Bergmann et Meyer, Herzfeld, Becker.)

Dans le cancer de l'utérus le pouvoir antitryptique est très élevé, souvent même plus élevé que pendant la grossesse.

Enfin dans les cas d'infection de l'appareil génital (périmétrite, phlegmon du ligament large, salpingite, infection puerpérale), von der Heide et Krösing ont montré qu'il était très augmenté et souvent même, beaucoup plus encore, que pendant la grossesse.

Thaler a beaucoup insisté sur l'augmentation du pouvoir antitryptique dans les cas d'infection génitale et plus particulièrement dans les cas d'infection puerpérale.

Aussi la recherche du pouvoir antitryptique ne saurait être d'aucun secours dans les cas où le diagnostic serait hésitant entre une grossesse et une tumeur de l'appareil génital, que celle-ci soit utérine ou para-utérine, qu'il s'agisse d'un fibrome, d'un kyste de l'ovaire ou d'une collection suppurée annexielle.

Il s'ensuit par exemple que dans certains cas particulièrement délicats à diagnostiquer, grossesse extra-utérine et pyosalpinx l'augmentation du pouvoir antitryptique n'autorisera nullement à conclure en faveur de la grossesse.

Mais si un examen clinique méticuleux permet d'éliminer ces différentes affections, *il semble que l'existence d'un pouvoir antitryptique très augmenté chez une femme normale puisse être un argument en faveur du diagnostic possible de grossesse.*

VI

LE POUVOIR ANTITRYPTIQUE DANS LES INTOXICATIONS GRAVIDIQUES

Il pouvait être intéressant de rechercher la valeur de l'indice antitryptique dans les cas où la grossesse se complique d'accidents d'intoxication gravidique. Nous n'avons, malheureusement, pu étudier que très peu de cas de cet ordre.

Chez deux femmes atteintes de vomissements incoercibles et enceintes l'une de 6 semaines, l'autre de 2 mois et demi, nous avons obtenu les chiffres de 55 et de 60. Ces chiffres nous semblent un peu élevés étant donné l'âge de ces grossesses.

Chez deux femmes atteintes d'albuminurie grave avec menaces d'éclampsie et enceintes respectivement de 7 mois et demi et de 9 mois, nous avons obtenu les chiffres de 60 et de 70. Ces chiffres nous semblent un peu *faibles*. Mais nos résultats sont trop peu nombreux pour que nous puissions en tirer une conclusion.

Franz a examiné le sérum d'une femme enceinte de 3 mois et atteinte de vomissements incoercibles avec ptyalisme des plus abondants. Le pouvoir antitryptique de son sérum était très faible

(40), mais il augmenta nettement après une injection de sérum de sang du cordon faite dans un but thérapeutique.

Becker et Acconci ont trouvé que le sérum des éclamptiques avait un pouvoir antitryptique plus élevé. Von der Heide et Krösing ont examiné le sérum de 6 éclamptiques : le pouvoir antitryptique ne fut trouvé nettement au-dessus de ce qu'il est normalement chez la femme enceinte que dans un seul cas, où il s'agissait d'une forme particulièrement grave d'éclampsie.

Gammeltoft a trouvé sur 4 éclamptiques, 1 fois une réaction très augmentée et 3 fois une réaction légèrement au-dessus de la moyenne. Il en conclut nettement à une augmentation du pouvoir antitryptique chez la femme atteinte d'intoxication gravidique.

Franz a examiné le sérum de 2 éclamptiques. La première n'eut qu'un seul accès pendant un accouchement à terme. Son indice antitryptique était de 90 au début de l'accouchement, il monta brusquement à 120 après l'accès et retomba à 80 le 7e jour des suites de couches.

La deuxième eut une forme très sévère d'éclampsie, son indice antitryptique était de 140 au début du travail. On lui fit alors une saignée de 500 grammes. Son indice tomba à 100, mais il remonta à 120 pendant la période d'expulsion et se maintint longtemps à un taux très élevé pendant les suites de couches.

Enfin nous signalerons deux cas de dermatose gravidique, l'un apporté par Franz, l'autre par Gammeltoft. Dans ces deux cas l'indice antitryptique fut trouvé très nettement au-dessus de la moyenne.

En résumé et d'après les faits publiés par les auteurs que nous venons de citer, l'élévation du pouvoir antitryptique paraît être plus marquée dans les cas de grossesse, compliqués d'accidents d'intoxication gravidique.

VII

DES DIFFÉRENTES CAUSES POUVANT EXPLIQUER LE MÉCANISME DE L'ÉLÉVATION DU POUVOIR ANTITRYPTIQUE DU SÉRUM CHEZ LA FEMME ENCEINTE.

On peut, avec Stévenin, considérer le pouvoir antitryptique du sérum comme un anticorps dirigé contre un ferment tryptique.

Tout un ensemble de faits tendent à démontrer cette hypothèse : Ce sont les expériences d'immunisation contre la trypsine que celle-ci soit d'origine pancréatique (Achalme, Bergmann et Bamberg) ou d'origine leucocytaire (Jochmann et Kantorowitz). Nous pouvons encore citer les expériences de Kurt-Meyer qui provoqua une augmentation du pouvoir antitryptique dans le sérum de quelques animaux en leur injectant de la trypsine.

Stévenin, après avoir vérifié ces expériences, pense qu'il s'agit là d'une propriété constante du sérum, due sans doute à la présence constante dans le sang, d'une certaine quantité de trypsine agissant comme antigène. L'organisme réagirait en produisant une quantité proportionnelle d'antitrypsine, agissant comme anticorps, de sorte qu'il existerait une sorte d'équilibre entre la trypsine et l'antitrypsine. D'où cette conclusion, l'*introduction d'une quantité plus grande de trypsine dans le sang détermine aussitôt une augmentation de l'antitrypsine.*

*
* *

Nous ne pouvons insister sur la nature biologique exacte de la réaction trypsine-antitrypsine, ni sur le mécanisme direct de l'action antitryptique suivant que l'on considère que l'antitrypsine puisse agir sur le trypsinogène, la kinase ou sur la trypsine elle-même après sa formation. Nous renvoyons pour la discussion de ces différents points à la thèse si documentée de Stévenin. Nous nous bornerons à rechercher les différentes causes qui peuvent déterminer cette augmentation du pouvoir antitryptique chez la femme enceinte — ou, ce qui revient au même si nous admettons que l'antitrypsine est l'anticorps de la trypsine — quelles sont les causes qui peuvent déterminer une augmentation de la quantité de ferments tryptiques dans le sérum de la femme enceinte ?

Ces ferments peuvent provenir :

A. Du pancréas. — On pouvait penser que durant la grossesse les échanges nutritifs de la mère étant plus actifs, la quantité de trypsine, sécrétée par le pancréas et résorbée ensuite dans le sang, fut plus considérable qu'à l'état normal. Mais les expériences de Stévenin ont montré que la résorb-

tion de la trypsine pancréatique ne joue qu'un rôle très faible dans les variations du pouvoir antitryptique chez le sujet normal. L'extirpation complète du pancréas ne diminue pas la quantité d'antitrypsine contenue dans le sérum.

B. Des différents tissus qui contiennent des ferments endocellulaires. — On a décrit des ferments protéolytiques dans la plupart des tissus organiques (thymus, foie, rein). Ces ferments protéolytiques endocellulaires sont mis en liberté lors des grosses destructions cellulaires et, agissant comme antigène, peuvent déterminer une augmentation de la teneur du sérum en antiferment.

Cette conception théorique, adoptée par Brieger et Trébing, est basée sur les recherches de Furst qui montre qu'il se produit une augmentation du pouvoir antitryptique dans le sérum des animaux inanitiés ; sur celles de Braunstein qui obtint les mêmes résultats en injectant à l'animal de la phloridzine ou du phosphore, produits déterminant de grosses destructions cellulaires ; sur celles de Braunstein et de Kepinow qui provoquèrent une augmentation du pouvoir antitryptique dans le sérum des animaux auxquels ils injectaient dans le péritoine une purée de tissu hépatique ou de tissu cancéreux broyé.

Aussi l'augmentation du pouvoir antitryptique serait provoqué par la destruction en masse de certains éléments cellulaires contenant des ferments tryptiques. Suivant cette hypothèse, ce serait donc *une réaction de cachexie ou d'intoxication profonde.*

Cette conception fut appliquée à la femme enceinte par les auteurs qui voyaient dans la grossesse une véritable intoxication (Brieger et Trébing). Kling a même essayé de démontrer que la femme après l'accouchement se trouvait dans une sorte d'état cachectique transitoire, état qui était provoqué en partie, par le travail musculaire fourni par l'utérus.

A cette théorie on peut répondre par divers arguments.

1° Les expériences de Furst, Braunstein n'ont pas toujours été confirmées ; d'autres auteurs : Kurt-Meyer, Herzfeld ont obtenu des résultats opposés.

D'autre part nous avons montré que l'injection d'une albumine quelconque dans la cavité abdominale d'un lapin, déterminait la production dans le sérum de cet animal de ferments protéolytiques de défense. Il n'est donc plus nécessaire

d'admettre une libération des ferments contenus dans les tissus de l'organe injecté. En effet, ces mêmes ferments protéolytiques apparaissent, si l'on injecte des fragments d'un organe déjà soumis à une ébullition prolongée, dans lequel les ferments endocellulaires préexistants ont déjà été détruits par la chaleur.

2° Il semble d'après les cas cliniques n'y avoir aucun rapport entre la dénutrition, et la production d'antitrypsine (Bergmann, Meyer, Weill, Hort, Weimberg et Funze).

3° Une cachexie, produite par l'état de grossesse, est une hypothèse qui ne saurait plus être admise, depuis que le professeur Bar a bien montré que contrairement à cette théorie, les échanges nutritifs de la mère se trouvaient en équilibre parfait et que même celle-ci, lorsqu'elle était bien portante, pouvait trouver un certain bénéfice du fait de sa gestation.

C. Des éléments figurés du sang maternel (leucocytes). — Achalme a démontré l'existence de ferments protéolytiques dans le pus. Les travaux de Müller et Jochmann, de Stern, d'Eppenstein, d'Opie ont montré que ces ferments existaient non seulement dans le pus, mais dans les globules blancs du sang circulant et dans les organes leucopoïétiques. Jochmann et Kantorowitz concluent de leurs expériences à l'identité de l'antitrypsine, qu'elle soit provoquée par l'injection à des animaux de ferments leucocytaires ou par l'injection de trypsine. Les leucocytes détruits au cours des suppurations, des infections mettent donc leurs ferments en liberté. Ainsi s'explique le pouvoir antitryptique élevé, du sérum des malades atteints d'infections, de suppurations, etc.

Jochmann explique l'élévation du pouvoir antitryptique chez la femme récemment accouchée d'une manière semblable. Les leucocytes des lochies, riches en ferments protéolytiques assurent, en quelque sorte, le nettoyage de la cavité utérine après l'expulsion du placenta; leurs ferments détruisent les substances albuminoïdes provenant des restes de la muqueuse. Cette décomposition transforme les substances albuminoïdes en peptones. Celles-ci résorbées dans le sang provoqueraient l'apparition d'un certain degré de peptonurie que Fischel a constaté chez les femmes normales, de deux à sept jours après l'accouchement.

D'autres auteurs ont essayé de mettre en parallèle l'hyper-

leucocytose de la fin de la grossesse et l'élévation du pouvoir antitryptique. Mais Bremer ne trouve aucun rapport précis entre les degrés d'hyperleucocytose et l'augmentation du pouvoir antitryptique.

Nous avons de même prtiqué quelques essais dans cette direction sans obtenir de meilleurs résultats.

D. Les ferments peuvent être d'origine fœtale, provenir du placenta et passer secondairement dans le sang maternel. — Bergell et Lipmann ont démontré l'existence de ferments tryptiques dans le placenta ; leurs expériences ont été ensuite reprises par Savaré, Müller et Kolaczeh qui retrouvent ces ferments dans les villosités placentaires prélevées sur l'œuf jeune. Auparavant Ascoli avait déjà signalé l'existence de ces ferments protéolytiques et avait insisté ainsi que Hofbauer et Rielander sur leur rôle dans la nutrition du fœtus.

Gräfenberg a repris en 1909 ces diverses expériences :

En broyant et en triturant des villosités placentaires débarrassées de sang et en les plaçant sur des plaques de sérum coagulé, il obtint au niveau du point de contact une digestion du sérum, se manifestant par une petite cupule en forme de godet. En diluant l'extrait placentaire dans du sérum physiologique, Gräfenberg put observer la transmission de ces propriétés à l'extrait aqueux. Si cet extrait aqueux était filtré sur filtre Berkefeld, son pouvoir protéolytique était très diminué ; aussi Gräfenberg attribue ce pouvoir aux particules cellulaires qui se trouvent en suspension dans l'extrait aqueux et conclut à une origine endocellulaire de ces ferments.

Dans quel élément placentaire peut-on placer l'origine de ces ferments? Gräfenberg se basant sur leur disparition au 4e mois exclut le tissu conjonctif de la villosité qui n'a qu'un rôle de soutènement et le syncytium qui persiste pendant toute la grossesse ! Il place donc l'origine de ces ferments dans les cellules de Langhans, attendu que ces dernières disparaissent vers la 12e semaine de la grossesse en même temps que le pouvoir protéolytique du placenta.

A l'appui de cette théorie, viennent les constatations de Meyer qui a montré que l'on pouvait trouver dans le muscle utérin des éléments cellulaires dérivant des cellules de Langhans et les expériences de Ferroni qui ont démontré l'existence de

ferments protéolytiques dans le tissu musculaire de l'utérus gravide.

Cependant ce n'est encore là qu'une hypothèse et rien ne prouve que ces ferments ne puissent au contraire tirer leur origine du syncytium. Nous avons vu dans le premier chapitre de cette thèse, que le syncytium constitue l'élément véritablement actif du placenta.

De même nous avons vu cet élément englober directement les cellules maternelles, les attaquer par ses ferments et « en boire en quelque sorte le protoplasme » (de Kervily).

Quelle qu'en soit l'origine exacte, le ferment protéolytique trouvé par Gräfenberg dans les villosités placentaires, présente les caractères suivants. Il est peu résistant aux températures élevées ; les émulsions actives perdent tout pouvoir protéolytique à 70° ; les acides forts le détruisent immédiatement, le toluol et surtout la formaline affaiblissent l'action de ces ferments, tandis que les bases en solution très étendue la favorisent. Il s'agit donc d'un ferment protéolytique du même type que la trypsine : Gräfenberg le décrit sous le nom de *choriotrypsine*.

Mais ce ferment se rencontre et se heurte déjà dans l'utérus au pouvoir antitryptique que possèdent les éléments de la caduque.

Si l'on ajoute, en effet, au tissu placentaire, une quantité suffisante d'un extrait préparé avec les éléments de la caduque, le mélange perd tout pouvoir protéolytique. Les cellules déciduales, la fibrine de la couche de Nitabuch sembleraient donc posséder un pouvoir antitryptique capable d'atténuer ou d'arrêter le pouvoir protéolytique de la villosité placentaire. Ainsi ces éléments maternels forment un obstacle mécanique et chimique à l'accroissement en profondeur des villosités, en neutralisant leur pouvoir protéolytique.

Plus récemment Lœb et Higuchi ont continué ces recherches et ont décrit dans les extraits placentaires deux sortes de ferment : 1° un ferment susceptible d'attaquer l'albumine et se rattachant d'après ses réactions à la trypsine ; 2° un autre ferment capable de pousser plus loin la segmentation des albuminoïdes en attaquant les peptones formées par l'action du premier et en les amenant à l'état d'acides aminés, tels que la trypsine. Il y aurait donc dans le placenta un ferment protéolytique et un ferment peptolytique.

Quel que soit le but auquel ces ferments semblent destinés, qu'ils aient pour fonction de segmenter les albumines maternelles de la caduque pour assurer la nidation de l'œuf, ou qu'ils aient pour rôle d'assurer la nutrition du fœtus aux dépens des albumines des tissus ou du sang maternel, il semble nécessaire que dans les deux cas, *l'ensemble ou une partie des phénomènes de protéolyse qu'ils provoquent, se passent hors de la cellule qui leur a donné naissance, donc dans le sang maternel.*

Dès lors ces expériences rentrent dans le cadre de celles d'Achalme qui déterminait expérimentalement une augmentation du pouvoir antitryptique en injectant de la trypsine dans les vaisseaux des animaux mis en expérience. *Ces ferments agissent comme un antigène et l'organisme maternel se défend en augmentant son pouvoir antitryptique.*

Cependant cette théorie ne suffit pas complètement à expliquer l'élévation du pouvoir antitryptique chez la femme enceinte. En effet, les travaux cités plus haut ne mentionnent l'existence de ces ferments placentaires qu'au début de la grossesse. Gräfenberg ne les a plus retrouvés après le 4e mois. Or le pouvoir antitryptique est surtout élevé à la fin de la grossesse. Gräfenberg a bien essayé de répondre à cette objection et suppose pour expliquer la persistance de l'antitrypsine, l'action d'un ferment tryptique du colostrum que l'on pourrait, d'après Jochmann et Müller, déceler à partir du 6e mois. Or sans nier l'importance de cette étiologie, on peut expliquer encore d'une autre manière l'augmentation du pouvoir antitryptique du sérum à la fin de la grossesse.

E. Rapports existant entre le pouvoir antitryptique et les fermnets protéolytiques antiplacentaires du sérum. — Nous avons vu dans le chapitre précédent que le sérum de la femme enceinte contenait des ferments protéolytiques de défense dirigés contre les éléments placentaires. L'origine de ces ferments n'est pas encore complètement élucidée, mais leur présence dans le sérum maternel peut être considérée comme constante.

Il est dès lors possible suivant l'hypothèse émise à la Société d'Obstétrique en février 1914 par le professeur Delbet, à la suite de la communication que j'y ai faite en février 1912 que l'*existence dans le sérum maternel de ces ferments protéolytiques, y*

détermine une réaction secondaire d'autodéfense, se traduisant par une augmentation de son pouvoir antitryptique.

Nous avons vu en effet que ces ferments ne présentent pas, vis-à-vis du placenta, une spécificité aussi absolue que l'admet Abderhalden.

« Peut-être, par suite de cette réaction antitryptique secondaire, leur pouvoir protéolytique est-il spécialisé » (Delbet) ce qui augmenterait le degré de leur spécificité.

Nous avons étudié comparativement l'action protéolytique des mêmes sérums sur le placenta et en même temps leur action antitryptique sur le mélange « trypsine-caséine ».

Voici le résultat de nos observations.

A. *Femmes non enceintes.*

Nous avons examiné 13 sérums par les deux méthodes.

5	sérums	dont le P. A. était de		40	donnèrent	5	réactions d'Abd. cotées		0
1	—	—	—	45	—	1	—	—	0
3	—	—	—	50	—	1	—	—	0
					et	2	—	—	+
2	—	—	—	55	—	1	—	—	++
					et	1	—	—	+++

Enfin un sérum provenant d'une femme atteinte de kyste de l'ovaire avait un pouvoir antitryptique de 60 et donna une réaction d'Abderhalden cotée ++++.

De même un sérum provenant d'une femme atteinte de néoplasme utérin avait un pouvoir antitryptique de 65°, et donna une réaction d'Abderhalden cotée +++++.

Nous voyons qu'il y a là un *parallélisme frappant dans les résultats fournis par ces deux réactions.*

B. *Femmes enceintes.*

Nous avons examiné 24 sérums par les deux méthodes :

2	sérums dont le P. A. était de		40	donnèrent	2	réactions d'Abd. cotées		+++
4	—	—	55	—	1	—	—	++
					2	—	—	+++
					1	—	—	++++
4	—	—	60	—	1	—	—	+++
					1	—	—	++++
					2	—	—	+++++
4	—	—	65	—	4	—	—	++++
3	—	—	70	—	1	—	—	++
					2	—	—	+++++
1	—	—	75	—	1	—	—	++++
1	—	—	85	—	1	—	—	+++
2	—	—	90	—	2	—	—	++++++

Si l'on traduit par des chiffres les résultats fournis par la méthode d'Abderhalden et si l'on prend la moyenne des chiffres obtenus pour une série de sérums présentant le même pouvoir antitryptique, on a :

Nombre de sér.	Pouv. antitrypt.	Moyenne des réact. d'Abd.
2	40	3
4	55	2,7
4	60	4,2
4	65	4
3	70	4
1	75	4
1	85	3
2	90	6

Nous ne trouvons en somme dans ce tableau qu'un seul résultat réellement discordant. Il nous est donné par le sérum dont le pouvoir antitryptique fut coté 85 et qui fournit une réaction d'Abderhalden cotée +++.

Cependant les notations que l'on peut attribuer aux réactions d'Abderhalden sont susceptibles de varier dans de si fortes proportions, suivant tous les facteurs qui y entrent en jeu, que l'on ne peut donner à ces chiffres une très grande valeur.

Quoiqu'il en soit, *il semble résulter de ces expériences que les sérums ayant une action protéolytique très nette sur l'albumine placentaire possèdent en même temps un pouvoir antitryptique élevé.*

On voit ainsi que ces deux propriétés paraissent intimement liées l'une à l'autre et il semble logique d'admettre que l'*augmentation du pouvoir antitryptique du sérum de la femme enceinte soit justement provoquée par l'existence dans son sérum d'une plus grande quantité de ferments protéolytiques.*

Il s'agirait en somme d'une nouvelle réaction de défense contre l'excès même de ces ferments.

*
* *

Nous dirons enfin quelques mots des *rapports qui existent entre l'antitrypsine et certains éléments contenus dans le sérum tels que les lipoïdes.*

Prick et Pribram rangent l'antitrypsine parmi les lipoïdes. En traitant le sérum par l'éther, il en suppriment le pouvoir antitryptique.

Pour Schwarz, un sérum inactivé par l'éther retrouve un

certain pouvoir antitryptique après addition d'une émulsion de lipoïdes, la substance inhibitrice du sérum serait formée par une combinaison résultant de l'union de lipoïdes et d'albuminoïdes.

Par contre, Kawashima, Terroine, Cobliner et Stévenin n'ont pu établir aucune relation entre l'antitrypsine et les lipoïdes.

De notre côté nous avons vu dans deux cas un sérum traité par l'éther perdre son pouvoir antitryptique.

En effet deux sérums dont les pouvoirs antitryptiques avaient été cotés 90 et 85 furent mélangés à parties égales avec de l'éther. Après agitation prolongée l'éther fut décanté et les sérums mis en expérience. Or dans les deux séries contenant les sérums et dans les deux séries témoins la même dose de trypsine digérait la même quantité de caséine. Le pouvoir antitryptique de ces sérums était donc devenu nul.

Nous ne faisons du reste que signaler ces deux expériences, sans vouloir en tirer de conclusions prématurées.

VIII

CONCLUSIONS

Des résultats que nous avons obtenus et des travaux publiés sur le pouvoir antitryptique du sérum chez la femme enceinte il résulte que :

Le pouvoir antitryptique est accru pendant la grossesse.

Il semble que cet accroissement s'accentue du début de la grossesse jusque vers le sixième mois.

Le pouvoir antitryptique se maintient à un taux élevé et à peu près constant au cours des derniers mois de la grossesse, ainsi que pendant les premiers jours des suites de couches. Il décroît ensuite progressivement à partir de la 2e semaine qui suit l'accouchement.

Il paraît être plus marqué dans la grossesse compliquée d'accidents dits d'intoxication gravidique.

La détermination du pouvoir antitryptique du sérum, intéressante en soi, ne peut guère, quand elle est faite seule, aider au diagnostic d'une grossesse douteuse.

L'élévation du pouvoir antitryptique au cours de la grossesse semble être provoqué par :

1° *La pénétration dans le sang maternel des ferments tryptiques contenus dans le placenta ;*

2° *Par la présence dans le sang maternel, des ferments protéolytiques antiplacentaires décrits par Abderhalden dans le sérum des femmes enceintes.*

CHAPITRE IX

TENEUR DU SÉRUM EN GRAISSES ET EN LIPOIDES CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Les réactions que nous venons d'étudier dans les chapitres précédents résultent de l'action des albumines fœtales sur l'organisme maternel. Dans les échanges fœto-maternels les réactions provoquées par les substances protéiques sont évidemment les plus importantes puisque l'albumine fœtale et l'albumine maternelle présentent chacune une spécificité qui leur est propre. Nous savons comment le passage de l'albumine fœtale dans l'organisme maternel y détermine la production de moyens de défense qui permettent à la mère de lutter contre les albumines étrangères.

Mais à côté de ces réactions, on en a décrit quelques autres qui semblent d'ordre tout différent. Parmi celles-ci, il en est qui, non spécifiques, sont uniquement provoquées par la surcharge en graisse et en lipoïdes du sérum de la femme enceinte. Qu'elles puissent se retrouver dans tous les cas où pour une cause physiologique ou pathologique le sérum présentera la même surcharge en graisses ou en lipoïdes, cela n'est pas douteux.

Mais il semble bien qu'il existe entre ces deux sortes de réactions une certaine solidarité. Chaque jour nous démontre comme plus important le rôle joué par les substances lipoïdes dans les phénomènes biologiques, que ces substances soient libres ou combinées aux albumines. Ainsi, il nous a semblé, bien que cette hypothèse ne soit pas encore complètement vérifiée, que les ferments protéolytiques, que l'antitrypsine pouvaient être liés à ces substances lipoïdes et pouvaient être séparés du sérum par les solvants particuliers de ces dernières.

Pourquoi ces lipoïdes ?

Jouent-ils uniquement une sorte de rôle de vecteurs ? Ont-ils une action plus complexe ? Ces points sont encore indécis.

Mais si l'on songe que chaque cellule, que toute humeur de l'organisme contient des lipoïdes, que les cellules sont limitées par une couche formée principalement de lipoïdes (Overton) et que ceux-ci constituent ainsi le principal, sinon l'unique agent régulateur des échanges qui se produisent entre les cellules et les liquides extérieurs; si l'on pense que certains lipoïdes peuvent avoir un rôle toxique, antitoxique ou lytique, se comporter comme des antigènes et donner naissance à des anticorps, activer ou empêcher l'hémolyse, on voit combien peut être grande leur importance dans les diverses réactions sérologiques étudiées pendant la grossesse.

Nous aurions voulu dans la dernière partie de cette thèse, après avoir résumé les variations apportées par la grossesse dans la teneur du sérum en graisse et en lipoïdes, étudier ensuite quelques réactions spéciales qui relèvent de ces variations. Malheureusement les expériences que nous avions entreprises avec la collaboration de M. Daunay ont été brusquement arrêtées, à leur début, par la guerre. Seule, la partie consacrée au pouvoir activant du sérum sur le venin de cobra était assez avancée; c'est celle sur laquelle nous nous proposons d'insister.

Nous devrons donc nous borner à résumer les quelques travaux publiés sur ce sujet et à y ajouter, dans certains cas, les quelques résultats que nous avions obtenus en juillet 1914.

*
* *

I. Les graisses. — La proportion de graisse est-elle accrue dans le sang de la femme enceinte au moins pendant les dernières périodes de la gestation ?

Il est assez difficile de répondre directement à cette question car la proportion des matières grasses contenues dans le sang est, en dehors même de la grossesse, extrêmement variable. Cette quantité, on le sait, augmente après le repas, varie suivant la teneur en graisses des aliments ingérés, et diminue plus ou moins suivant l'activité des processus d'oxydation. Enfin comme le dit le professeur Bar, « si l'on ajoute à ces causes d'erreur celles que provoquent les mutations incessantes des graisses, et celles qu'entraîne l'insécurité de nos procédés d'analyse, on

comprend que les chiffres donnés pour indiquer la contenance du sang en graisse, puissent varier dans de très fortes proportions ».

Aussi les chiffres donnés par plusieurs auteurs diffèrent sensiblement. La teneur en graisse du sang varie de 0,05 à 0,15 p. 100 pour Jaksch, de 0,18 à 0,29 p. 100 pour Schwarz; elle est voisine de 0,50 p. 100 pour Landois, Becquerel et Rodier, Nasse, Kumagawa etc., elle varie de 0,66 à 0,95 p. 100 pour Rohmann et Mühsam, de 0,75 à 0,85 pour Bonninger.

Cependant, ces réserves faites, un certain nombre de travaux établissent que l'on peut décrire une véritable hyperlipémie au cours de la grossesse.

Il est en effet facile de noter que le sérum des femmes gravides, présente souvent une apparence laiteuse. Or il est logique d'attribuer ce phénomène à une plus forte proportion de graisse dans le sang. Mais il y a plus.

Capaldi a publié des analyses intéressantes sur ce sujet. Ses recherches ont porté sur des chiennes gravides toutes arrivées aux derniers jours de la portée. La proportion des graisses fut presque le double de ce qu'elle était chez des chiennes soumises au même régime, mais non gravides (0,292 p. 100 au lieu de 0,170).

Nasse a obtenu des résultats à peu près identiques.

Mansfeld admet que seules les graisses non combinées aux albumines sont augmentées pendant la grossesse.

Enfin un travail très complet fut publié en 1913 sur cette question par Decio. Cet auteur essaya de reprendre cette étude à l'aide de méthodes plus précises.

L'extraction à l'aide de l'appareil de Soxhlet, procédé auquel avaient eu recours les auteurs précédents, est insuffisante car une partie de la graisse liée aux albumines échappe à l'action de l'éther employé comme solvant. Decio recourut à la méthode de Kumagawa et Suto.

Analysant ainsi le sang de 7 femmes non enceintes et de 53 femmes enceintes, il trouva chez les premières une moyenne de 0,199 d'acides gras pour 100 grammes de sang, ce qui pour lui, équivaut à 0,270 de graisses neutres.

Chez les femmes enceintes, il trouva les moyennes suivantes :

Dans les premiers mois 0,218 d'acides gras ou 0,318 de graisses neutres.

A terme 0,397 d'acides gras ou 0,580 de graisses neutres. Au début du travail les chiffres qu'il obtint furent à peu près identiques.

Pendant les 7 premiers jours des suites de couches, la quantité d'acides gras resta encore assez élevée 0,363, mais leur proportion diminua ensuite assez rapidement.

Decio semble donc autorisé à conclure de ces résultats qu'il existe réellement au cours de la grossesse une sorte d'hyperlipémie.

Il recherche ensuite quelle peut-être la cause de cette hyperlipémie chez la femme enceinte. Celle-ci peut être expliquée par diverses théories.

a) Pour Hanriot le sang contient normalement un ferment lipolytique susceptible en dédoublant les graisses de les rendre assimilables. On peut dès lors expliquer l'augmentation de la teneur en graisse du sang par une diminution du pouvoir de ce ferment. Ainsi pour Hofbauer le sérum sanguin possède pendant la grossesse un pouvoir lipasique diminué.

Bar est moins affirmatif : il n'a trouvé un pouvoir lipasique légèrement diminué que dans 4 cas sur 6 cas étudiés.

Mais cette opinion n'est pas admise sans conteste, et cela en dehors même de la grossesse. En effet, si l'on a bien décrit un ferment susceptible de dédoubler la monobutyrine rien ne prouve que ce ferment puisse agir également sur les autres variétés de graisse (Arthus).

Doyon et Morel nient même l'existence de ce ferment et pour eux la diminution de la teneur en graisse d'un sérum conservé aseptiquement ne résulte pas d'un phénomène de saponification, mais bien d'un processus d'oxydation qui ne peut se développer lorsque le sérum est conservé dans le vide.

Enfin pour Achard et Hanriot le pouvoir lipasique du sang ne paraît pas modifié chez la femme enceinte et Thaler et Cristofoletti n'ont pas trouvé de différence dans la teneur du sang en monobutyrase chez la femme enceinte et chez la femme non enceinte.

b) D'autres auteurs ont expliqué l'hyperlipémie de la grossesse en invoquant soit un ralentissement et une diminution des

échanges organiques de la mère, soit une meilleure absorption des graisses alimentaires.

Quoiqu'il en soit, la femme enceinte présente une tendance manifeste à la rétention des substances alimentaires avec lesquelles elle forme de nouvelles réserves destinées à subvenir aux besoins du fœtus. Ainsi Ferroni a montré que l'élimination des graisses neutres des acides gras et des savons par les fèces qui est normale, pendant les premiers mois de la grossesse, décroît ensuite progressivement pour atteindre un minimum à l'époque du terme.

C'est du reste à cette époque que la teneur du sang en graisse est la plus élevée, et Fehling puis Michel ont montré que pendant les deux derniers mois, la fixation de la graisse par le fœtus « apparaît comme colossale si on la compare à ce qu'elle était avant cette période » (Bar).

Tout donne donc à penser qu'un certain état lipémique existe à la fin de la gestation, et il est rationnel d'établir une corrélation entre cet état et la surcharge en graisse de la plupart des viscères, maintes fois constatée chez la femme enceinte (Bar).

II. **Les lipoïdes. La cholestérine.** — Les acides gras et les graisses neutres ne sont pas les seules substances grasses dont la teneur dans le sérum de la femme enceinte soit notablement plus élevée. Il y a, en effet, en même temps augmentation du taux des lipoïdes (cholestérine et lécithine).

La notion d'un état d'hypercholestérinémie chez la femme enceinte est devenue classique depuis la publication des travaux du professeur Chauffard et de ses élèves Laroche et Grigaut.

Sur ce sujet nous ne ferons donc que citer les résultats et les conclusions de ces auteurs qui s'appuient sur des faits recueillis à la Clinique Tarnier.

Au cours des 7 premiers mois de la grossesse 6 femmes sur 14, soit près de la moitié, ont un chiffre de cholestérine dans le sérum sanguin supérieur à 2 grammes.

A la période suivante pendant les 2 mois qui précèdent la parturition, l'hypercholestérinémie est un fait presque constant

C'est ainsi que sur 32 femmes examinées, 2 fois seulement la cholestérine resta inférieure à 2 grammes. Comprise dans les autres cas entre les chiffres de 2 et 3 gr. 40, elle répondait à un taux moyen de 2 gr. 45. L'hypercholestérinémie est donc la règle à la fin de la période gravidique, elle se continue jusqu'à l'accouchement.

Après l'expulsion du fœtus et dans les six jours qui suivent, on voit en général la courbe de la cholestérinémie osciller et subir des dépressions qui la ramènent dans les limites normales. Ces dépressions accompagnent surtout la fin de la première journée et la seconde qui suivent l'accouchement. Puis l'hypercholestérinémie réapparaît graduellement et vers le 11e jour des suites de couches, elle a retrouvé sa fréquence et son intensité primitives.

A une période plus reculée, l'état hypercholestérinémique persiste encore pendant un certain temps. Mais son intensité va en diminuant et vers la fin du 2e mois, le sérum a repris sa teneur normale en cholestérine.

Nous avons répété à la Clinique Tarnier quelques dosages de cholestérine en utilisant le procédé de Grigaut.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

I. — Femmes non enceintes

Ta.	Métrite.	1,59
H.	Normale.	1,57
Ge.	Hystérectomie pour salpingite.	1,80
Dh.	Fibrome de l'utérus.	1,60
De M.	Déchirure du périnée.	1,50
Sa.	Normale.	1,70
De.	Métrite.	1,50
Mo.	Salpingite légère.	1,90
Ca.	Déchirure du périnée.	1,75
Du.	Métrite.	1,80
X.	Métrite.	1,60
Ger.	Normale.	1,80
D. Bel.	Kyste de l'ovaire.	2,40

Si nous faisons la moyenne des 12 premiers cas concernant tous des femmes non enceintes, normales, nous obtenons le chiffre moyen de 1 gr. 67.

II. — Femmes enceintes

Au-dessous de 3 mois et demi.

Tho.	Grossesse de six semaines		1,74
And.	—	—	1,60
Am.	—	2 mois.	1,68
Av.	—	3 mois.	2,30
Le.	—	—	1,50
Re.	—	—	1,80
Ho.	—	3 m. 1/2	1,74
La.	—	—	1,80

Si nous faisons la moyenne de ces 8 cas, nous obtenons le chiffre de 1 gr. 77 un peu supérieur au précédent.

Entre 4 et 6 mois :

Cha.	—	4 mois.	1,98
H.	—	—	2,07
Ha.	—	—	1,68
Po.	—	—	2,01
Gar.	—	5mois	2,55

Si nous faisons la moyenne nous obtenons le chiffre de 2 gr. 05.

Du 6e mois à terme.

Br.	—	6 m. 1/2	2,50
De.	—	—	2,28
Gu.	—	—	2,00
Pi.	—	7 mois.	2,10
R.		7 m. 1/2	2,45
Al.	—	7 m. 1/2	2,50
Cr.	—	8 mois	1,95
Bo.	—	à terme	2,40
Ra.	—	—	2,40
Wes.	—	—	2,10
Du.	—	—	1,55
Fr.	—	—	1,80

Si nous faisons la moyenne nous obtenons le chiffre de 2 gr. 18.

Chez 2 femmes enceintes de 2 mois et demi environ et atteintes de vomissements incoercibles, nous avons obtenu les chiffres de 2 gr. 16 et de 1 gr. 83.

Chez 2 femmes enceintes à terme et atteintes d'albuminurie gravidique, nous avons obtenu les chiffres de 2 gr. 01 et de 2 gr. 10.

Si nous comparons ces quelques résultats à ceux qui ont été publiés par Chauffard, Laroche et Grigaut, nous trouvons

comme eux une augmentation très nette du taux de la cholestérine dans le sérum de la femme enceinte.

Cependant nous constatons que dans les premiers mois de la grossesse, notre moyenne est un peu inférieure à celle qu'ils ont obtenue. De plus nous n'avons jamais eu l'occasion d'observer des chiffres aussi élevés que ces auteurs. Le taux maximum que nous ayons rencontré chez une femme enceinte de 5 mois fut de 2 gr. 55 p. 1.000, alors que Chauffard, Laroche et Grigaut ont obtenu fréquemment 3 et 4 grammes de cholestérine p. 1.000 grammes de sérum. Certains de nos résultats ayant été confirmés dans des expériences faites par Daunay au moyen de la méthode par pesée, nous avons essayé d'expliquer cette différence.

Peut-être pourrions-nous admettre l'interprétation suivante?

Les sérums que nous avons mis en expérience provenaient toujours de femmes soumises à un jeûne absolu depuis au moins 15 heures. Or, on sait qu'après un repas riche en beurre ou en graisse, le taux de la cholestérine dans le sérum peut augmenter sensiblement (Widal, Weill, Landat).

Or Grigaut dans sa thèse ne spécifie pas combien de temps après les repas, il a pratiqué la prise de sang chez les femmes dont il a analysé le sérum, et nous savons, ces sérums ayant été recueillis à la Clinique Tarnier, que le jeûne préalable n'était pas observé.

D'autre part, quelques auteurs ont constaté qu'après avoir été assez élevé dans les premiers mois de la grossesse, le taux de la cholestérine s'abaissait pendant le 4e et le 5e mois. Nous n'avons rien constaté de semblable et d'après les moyennes que nous avons obtenues *la courbe de la cholestérine semble au contraire s'élever progressivement jusqu'à l'époque du terme.*

A part ces quelques réserves nos résultats confirment pleinement les conclusions générales de Chauffard, Laroche et Grigant qui ont montré que *le taux de la cholestérine contenue dans le sérum augmentait progressivement pendant la grossesse pour atteindre son maximum au cours des derniers mois de la gestation.*

D'autres auteurs ont encore étudié les variations du taux de la cholestérine dans le sérum de la femme enceinte.

Nous citerons entre autres Mina Strymban et Decio.

Mina Strymban a pratiqué la méthode de Grigaut dans une cinquantaine de réactions et arrive aux conclusions suivantes :

Dans les premiers mois de la grossesse l'hypercholestérinémie existe et se maintient à un taux élevé au 2e et 3e mois : (nous avons fait la moyenne des chiffres que cet auteur a obtenus et nous avons obtenu la moyenne de 2,25).

Dans les grossesses de 3 à 4 mois le chiffre de la cholestérine tend à baisser et cette baisse s'accentue dans les grossesses de 4 à 5 mois (1 gr. 86 de moyenne).

Le taux s'élève de nouveau dans le 6e mois et se maintient jusqu'au 9e mois au-dessus de 2 grammes (2 gr. 10 de moyenne).

Au cours du 9e mois l'hypercholestérinémie est moins constante et l'on peut assister chez certaines femmes aux approches du terme à une baisse du chiffre de la cholestérine (2 gr. 01 de moyenne).

M. Strymban attribue la baisse du taux de la cholestérine qui se produit au 3e et au 4e mois soit à l'atrophie du corps jaune, soit à une sorte d'épuisement des réserves de graisse et de lipoïdes mises de côté par la mère dans les premiers mois et utilisés par le fœtus à cette époque. Mais s'il est logique d'admettre cette dernière explication pour la baisse observée dans le 9e mois, cette raison nous semble avoir moins de valeur pour expliquer la baisse du taux de la cholestérine au 4e mois. En effet nous avons noté plus haut que les travaux de Michel, Fehling, Bar avaient démontré que le fœtus ne fixe la graisse qu'il contient à terme que presque exclusivement dans les derniers mois de la vie intra-utérine. Utiliserait-il plus tôt les réserves de lipoïdes faites par la mère ?

Enfin se basant sur les réactions de déviation du complément obtenues par Fieux dans les premiers mois de la grossesse, M. Strymban pense que « l'hypercholestérinémie est contemporaine des anticorps auxquels elle s'oppose peut-être comme réaction de défense ».

N'ayant pu nous-même mettre ces anticorps en évidence nous ne pouvons discuter cette hypothèse.

Decio a recherché la teneur en cholestérine du sang de 60 femmes enceintes et non enceintes. Il utilisa, après extraction des graisses par la méthode de Kumagawa et Suto, le procédé de Windaus, basé sur le fait que la cholestérine donne avec la digitonine en solution alcoolique absolue et à chaud un com-

plexe qui se précipite à froid et lorsque le titre de la solution est abaissé à 95°.

Cependant les chiffres fournis par Decio sont nettement inférieurs à ceux de Grigaut. Il trouve ainsi comme chiffres indiquant la teneur moyenne du sang en cholestérine.

Chez 7 femmes non enceintes 0,59 pour 1000.

Chez 5 femmes au début de leur grossesse (2 et 3 mois) 0,49.

Chez 15 femmes à terme 0,99.

Chez 3 femmes au début du travail 1,20.

Chez 25 femmes prises dans les 8 premiers jours des suites de couches 0,92.

Nous ne pouvons discuter la valeur exacte des chiffres trouvés par Decio à l'aide de la méthode de Windaus et les comparer à ceux obtenus par la méthode de Grigaut. Nous n'avons aucune compétence pour discuter de ces deux procédés de dosage. Il n'en est pas moins vrai que si l'on consulte les moyennes et que si l'on compare les chiffres obtenus par une même méthode on voit que Decio a trouvé que le taux de la cholestérine était nettement augmenté pendant la grossesse, mais pour cet auteur l'augmentation ne commence à être sensible qu'à partir du 3e mois, puisque dans les premiers mois la moyenne trouvée est très légèrement inférieure au chiffre normal.

Nous ne dirons rien du mécanisme producteur de l'hypercholestérinémie chez la femme enceinte.

Chauffard, Laroche et Grigaut ont montré en effet que l'apport direct alimentaire n'était pas le seul facteur de la cholestérinémie. A côté de cette cause il convient de réserver une place importante aux synthèses intra-organiques.

Ils ont ainsi démontré que le corps jaune et la glande surrénale, chargés de cellules riches en lipoïdes, constituaient deux centres importants de la cholestérinigenèse et le lieu principal d'origine de la cholestérine du sérum.

Quelques auteurs ont été plus loin et pensent que quelques glandes à sécrétion interne peuvent, quoique à un degré moindre, produire de la cholestérine (hypophyse, thyroïde, parathyroïdes) (Ciulla).

Enfin Ballerini et B. Binenfeld ayant démontré que le placenta

contenait, toutes proportions égales, deux fois plus de lipoïdes dans les premiers mois de la grossesse, Aschoff et Fellner admettent que cet organe laisse passer une partie de ces substances dans le sérum maternel. Ils expliquent ainsi, en partie, la diminution de sa teneur en graisse dans les derniers mois (4 gr. 40 au lieu de 8 gr. 60 pour 100 grammes de substance placentaire sèche.)

Mais rien ne confirme cette hypothèse et il est plus vraisemblable d'admettre que *les lipoïdes accumulés par le placenta sont des réserves destinées au fœtus qui ne se les incorpore qu'à la fin de la grossesse.* Il en serait ainsi de la cholestérine comme du fer, etc.

CHAPITRE X

DES RÉACTIONS RÉSULTANT DE LA TENEUR PLUS ÉLEVÉE DU SÉRUM EN GRAISSES ET EN LIPOIDES

On a décrit un certain nombre de réactions dues à l'augmentation de la teneur en graisse et en lipoïdes du sérum de la femme enceinte. Quelques-unes de ces réactions ont même été indiquées comme méritant d'être utilisées dans la pratique pour le diagnostic de la grossesse.

Parmi celles-ci nous étudierons :

1° Les *réactions de précipitation décrites* par Neumann et Hermann.

2° La *réaction dite du venin de cobra*. Cette réaction étant basée sur le fait que le sérum de la femme enceinte par sa teneur élevée en lipoïdes (lécithine) possède la propriété d'activer l'hémolyse des globules rouges de cheval produite par le venin de cobra.

I

RÉACTIONS DE PRÉCIPITATION DE NEUMANN ET HERMANN

Neumann et Hermann ont décrit une série de réactions chimiques permettant d'abord de différencier le sang maternel du sang fœtal. De plus ces réactions présentant une plus grande intensité pendant la grossesse, ils étudient les différences obtenues suivant que le sang examiné provient de femmes enceintes ou de femmes non enceintes.

Ces réactions sont obtenues de la manière suivante :

On prépare avec le sang un extrait alcoolique. A cet effet on mélange 1 centimètre cube de sang et 10 centimètres cubes d'alcool à 95°. On agite. On laisse le mélange en contact vingt-quatre heures. On sépare ensuite l'alcool par centrifugation et l'on décante.

Si à cet extrait alcoolique on ajoute quelques gouttes d'eau distillée, d'alcool dilué, d'alcool chlorhydrique, d'acide sulfurique ou d'acide chlorhydrique, on observe un trouble très net blanc bleuâtre, s'il s'agit d'une femme enceinte avancée dans sa grossesse. Par contre le liquide reste limpide si l'extrait alcoolique a été obtenu avec du sang du cordon de nouveau-né.

Au contraire on obtient un trouble très net si on ajoute à l'extrait alcoolique du sang du cordon quelques gouttes d'une solution alcoolique de chlorure de platine alors que ce dernier réactif ne donnne aucun trouble avec l'extrait alcoolique du sang de femme enceinte.

On peut obtenir encore d'autres réactions.

Si on mélange 1 centimètre cube de sang à 10 centimètres cubes de chloroforme et à 10 centimètres cubes d'acide sulfurique concentré et si on laisse ce mélange vingt-quatre heures en contact, le chloroforme prend une teinte rosée si le sang provient d'une femme enceinte, alors qu'il reste incolore si le sang provient d'un nouveau-né.

Cette réaction serait extrêmement sensible, il suffirait de 2 gouttes de sang pour l'obtenir et l'on pourrait même utiliser le sang desséché.

En pratiquant ces essais avec du sang prélevé sur des hommes, des femmes non enceintes et des femmes enceintes et en comparant les résultats obtenus, Neumann et Hermann conclurent que *ces réactions présentent une intensité maxima chez la femme à terme ou récemment accouchée. Elles sont encore très nettes chez les femmes enceintes à partir du début du 4e mois, elles sont très faibles quoique légèrement positives chez les femmes non enceintes et chez les femmes au début de leur grossesse.*

Aussi Neumann et Hermann proposent-ils l'emploi de ces réactions pour le diagnostic des grossesses de plus de trois mois.

Les conclusions de Neumann et Hermann ont été contrôlées par Rœmer. Cet auteur dans 150 cas concernant des femmes enceintes, non enceintes ou des nouveau-nés, a obtenu des résultats concordants.

Gaifami a repris l'étude de cette réaction. Il y apporte quelques modifications. Il propose un certain nombre de réactifs agissant comme l'eau distillée, l'alcool dilué, etc., tels que l'acide formique à la dose de 0 cm3 05, l'acide nitrique à la dose de 0 cm3 1, le réactif d'Esbach à la dose de 0 cm3 05 et le ferrocyanure de potassium en solution très diluée. Enfin l'acide osmique donnerait un trouble en présence d'un extrait alcoolique de sang fœtal. Ces divers réactifs employés aux doses indiquées sont donc susceptibles de provoquer des réactions diffé-

rentes en présence d'extraits de sang de nouveau-né et de sang de femmes enceintes. Les conclusions de ce dernier auteur reposent sur l'étude de 50 cas.

Quelle est la signification de ces réactions, ou quels sont les substances précipitées par ce réactif?

Neumann et Hermann admettent qu'il s'agit de lipoïdes (cholestérine, lécithine etc.,. Aussi se basent-ils sur cette réaction pour affirmer qu'il existe pendant la grossesse une augmentation de la teneur du sang en lipoïdes et préconisent-ils cette méthode comme une des plus simples pour étudier les variations du taux des lipoïdes dans le sang.

Cependant, pour Gaifami d'autres substances peuvent être entraînées dans l'extrait alcoolique et précipitées par les différents réactifs. En effet le mélange du sérum sanguin à l'extrait, fait que celui-ci n'est plus un extrait alcoolique mais un extrait alcoolo-aqueux. Aussi Gaifami propose de faire ces extraits à l'acétone et de reprendre par l'alcool ou l'acétone le premier extrait desséché.

Ainsi modifiées, il conclut que les réactions obtenues varient dans les mêmes proportions que la teneur du sang en lipoïdes.

Cette réaction est intéressante parce qu'elle apporte une nouvelle preuve de l'augmentation en lipoïdes du sérum de la femme enceinte, mais elle ne saurait guère être utilisée étant donné le moment *de son apparition comme un procédé de valeur pour aider au diagnostic des grossesses incertaines à leur début.*

Nous n'avons pas fait de recherches à ce sujet.

II

RÉACTION DITE DU VENIN DE COBRA

DÉFINITION DU POUVOIR ACTIVANT DU SÉRUM

Les recherches de Calmette, publiées en 1902 à l'Académie des Sciences, ont montré qu'une solution de venin de cobra, mise en présence, *in vitro*, de globules rouges de bœuf, de cheval ou de lapin, n'en détermine pas l'hémolyse, si ces globules rouges sont suffisamment lavés et si le mélange ne contient aucune trace de sérum. Par contre, l'hémolyse se produit très rapidement si l'on ajoute au mélange globules rouges-venin de

cobra, une très faible quantité de sérum alors même que celui-ci a été préalablement inactivé à 58°.

Il semble donc exister dans le sérum une substance *thermostabile* capable de provoquer et d'activer l'hémolyse des globules rouges par le venin de cobra. On peut, dès lors, reconnaître au sérum un certain *pouvoir activant*.

Mais tous les sérums ne possèdent pas un même pouvoir activant. Les travaux de Kyes, Sachs et Noguchi, de Calmette et de Delzenne, ont, en effet, démontré que ce pouvoir était dû à la présence dans le sérum de certains lipoïdes (acides gras, savons, lécithine), de telle sorte que les sérums pauvres en lipoïdes ne possèdent qu'un pouvoir activant très faible, tandis que les sérums riches en lécithine, par exemple, possèdent un pouvoir activant beaucoup plus élevé.

Ces notions furent très rapidement appliquées en pathologie. Différents auteurs ont essayé de déterminer le pouvoir activant du sérum au cours de certaines maladies.

Calmette, Massol et Breton ont montré en 1908 que le sérum des tuberculeux avait un pouvoir activant très élevé. Cependant ce n'est pas là une réaction spécifique de la tuberculose et Letulle en obtenant des résultats identiques, pense que cette réaction indique simplement une décharge de lécithine ou d'autres lipoïdes analogues dans la circulation.

Klippel et M.-P. Weill recherchèrent cette réaction au cours de certaines affections mentales, chez les paralytiques généraux et les déments précoces. Ils concluent de même que l'intensité des processus de désintégration de la matière cérébrale, si riche en graisse phosphorée, est capable de produire une décharge de lécithine dans le sérum et d'augmenter ainsi son pouvoir activant.

Dès lors il était naturel de rechercher le pouvoir activant du sérum au cours de la grossesse, puisque l'on sait, depuis les travaux de Capaldi, Neumann etc., que la proportion des graisses est accrue dans le sang de la femme enceinte. Aussi se basant sur ces données, Bauer et Lehendorf, puis Heynemann ont effectué des recherches dans cette direction. Leurs résultats furent entièrement positifs, mais nous reviendrons plus longuement sur eux lorsque nous exposerons l'ensemble des résultats obtenus par les divers auteurs qui ont étudié cette question.

Nous avons aussi essayé de vérifier ces faits et nous nous proposons de décrire dans ce chapitre :

1° La technique que nous avons suivie ;

2° Les résultats que nous avons obtenus, résultats que nous comparerons ensuite à ceux des autres auteurs ;

3° Comment on peut interpréter le mécanisme de cette réaction.

I

TECHNIQUE

La technique de cette réaction est extrêmement simple et ne prête pas à de nombreuses variantes. Nous nous sommes servi du matériel suivant :

1° Venin de cobra. — Nous avons utilisé le venin de cobra que l'on trouve habituellement dans le commerce (Poulenc) et qui se présente sous l'aspect d'une matière amorphe, blanc jaunâtre, résultant de la dessication du venin recueilli chez l'animal.

Nous avons préparé et utilisé deux sortes de solution mère.

a) Une solution à 1/200 de venin de cobra dans du sérum physiologique à 9/1000.

b) Une solution à 1/200 de venin de cobra dans un mélange fait à parties égales de sérum physiologique à 9/1000 et de glycérine.

Ces deux solutions-mères, que nous pouvions conserver pendant quelques jours à la glacière nous servaient à préparer, au moment de l'expérience, une nouvelle solution à 1/5000 de venin de cobra dans du sérum physiologique à 9/1000.

Pratiquement la solution dans le mélange glycérine-sérum physiologique nous a semblée de beaucoup la plus stable. Il semble que le venin s'y dissolve plus facilement et de plus cette solution reste claire et bien homogène, alors que la plupart de nos solutions faites sans glycérine se sont troublées rapidement en produisant un abondant dépôt blanchâtre.

Aussi nous nous sommes servi de la solution glycérinée dans la plupart de nos expériences, d'autant plus que quelques cas essayés comparativement avec l'une et l'autre de ces solutions, nous avaient fourni les mêmes résultats.

2° Sérums à examiner. — Le sang fut toujours recueilli par ponction veineuse chez des femmes maintenues à jeun depuis au minimum quinze heures. Nous laissions le sérum exsuder spontanément et après décantation nous le portions trois quarts d'heure à 58° degrés au bain-marie.

Le sérum doit être employé le jour même de sa récolte, car avec le temps, un sérum qui a la propriété d'activer le venin de Cobra, peut perdre cette propriété (Klippel). Cette diminution du pouvoir activant du sérum se produit cependant d'une manière assez lente[1].

1. Klippel et M.-P. Weill ont montré qu'il en était de même pour les solutions de lécithine qui ainsi que les sérums perdent leur pouvoir activant au bout de plusieurs jours.

3° **Globules rouges.** - Nous avons utilisé des globules rouges de cheval. Le sang était recueilli aux abattoirs le matin même de l'expérience et mis à défibriner par agitation dans un ballon contenant des perles de verre. Les globules rouges étaient ensuite lavés à plusieurs reprises dans du sérum physiologique à 9/1000 et se trouvaient prêts à être employés lorsque le liquide surnageant après centrifugation restait parfaitement incolore.

4° **Disposition de l'expérience.** — Nous avons ensuite disposé nos expériences de la manière suivante :

Dans une série de 6 tubes nous avons mis :

1° Des doses progressivement croissantes du sérum à examiner, soit : $0^{cm3},2$, — 0, 35, — o, 5 du sérum dilué à 1/10 et 0, 1, — 0, 2, — 0, 4 du même sérum non dilué.

2° Une quantité constante de venin de cobra ; soit o cm^3, 4 de la solution à 1/5000.

3° Une quantité constante d'une émulsion de globules rouges de cheval, dans du sérum physiologique, soit $0^{cm3},5$ d'une émulsion à 5 p. 100.

4° Des quantités variables de sérum physiologique à 9/000 de manière à porter le contenu de chaque tube à 2 cm^3.

De plus, pour chaque sérum nous ajoutions un tube témoin (tube n° 7) ne renfermant pas de venin de cobra mais contenant la dose maxima de sérum employée, et la dose constante de l'émulsion globulaire.

Enfin pour chaque série d'expériences nous ajoutions un autre tube témoin (tube n° 8) ne contenant que les doses constantes de venin de cobra et d'émulsion globulaire.

L'expérience étant ainsi disposée nous agitions fortement chacun de ces tubes avant de les placer à l'étuve à 37° pendant une heure et demie.

Le tableau suivant montre la disposition de l'expérience.

Tableau indiquant la disposition de l'expérience.

	TUBE 1	TUBE 2	TUBE 3	TUBE 4	TUBE 5	TUBE 6	TÉMOIN 1	TÉMOIN 2
	cm^3	cm^3	cm^3	cm^3	cm^3	cm^3	cm^3	cm^3
Sérum à examiner dilué au 1/10	0,2	0,35	0,5	»	»	»	»	»
Sérum non dilué.	»	»	»	0,1	0,2	0,4	0,4	»
Solution de venin de cobra à 1/5000.	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	»	0,4
Emulsion de G. R. de cheval à 1/20	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Sérum physiologique . .	0,9	0,75	0,6	1	0,9	0,7	1,1	1,1

Il est nécessaire pour se rendre un compte aussi exact que possible du degré de l'hémolyse, d'agiter et de centrifuger chaque tube avant d'en faire la lecture.

Nous avons coté nos résultats suivant une échelle de 0 à 5, en tenant compte de l'intensité de la teinte obtenue dans le liquide, et de la hauteur du culot de globules rouges restant après centrifugation. Nous comparions

chaque résultat à un système étalon établi une fois pour toutes. Nos notations correspondaient aux réactions suivantes :

0 = Hémolyse nulle.
1 = Traces d'hémolyse.
2 = Hémolyse légère.
3 = Hémolyse partielle.
4 = Hémolyse presque comp'ète.
5 = Hémolyse totale.

Le degré d'hémolyse étant ainsi coté dans chaque tube, nous les agitions

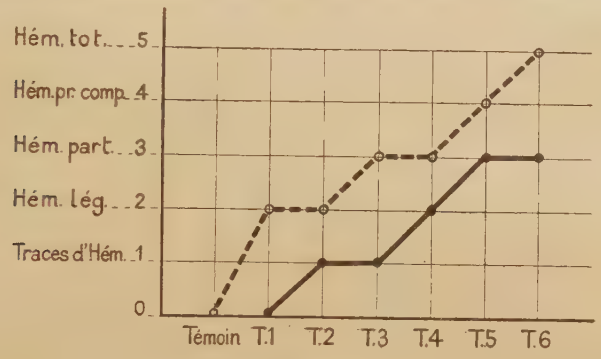

Fig. 6.
Thom. Grossesse de 6 semaines.

Les traits pleins donnent les résultats de l'hémolyse après 1 h. 1/2 d'étuve.
Les traits pointillés donnent les résultats de l'hémolyse après 14 heures d'étuve.

de nouveau avant de les porter à la glacière, puis quatorze heures après la

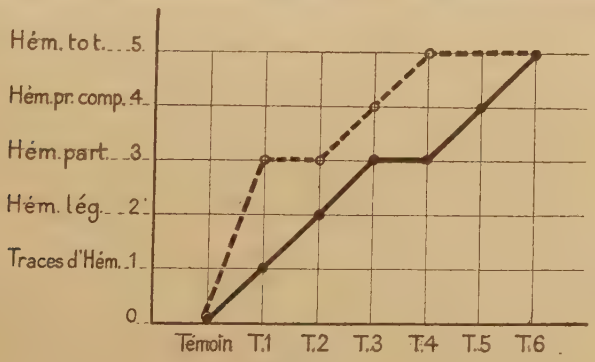

Fig. 7.
Hob Grossesse de 3 mois.

première lecture nous en faisions une seconde que nous pouvions coter de la même manière.

Les résultats obtenus dans les 6 premiers tubes donnent l'intensité du pouvoir activant du sérum examiné, ce pouvoir activant étant proportionnel

au degré de l'hémolyse obtenue. Mais il est évident que les 2 tubes témoins (tube n° 7 et tube n° 8) ne doivent pas hémolyser pour que la réaction soit valable.

L'hémolyse du tube n° 7 indiquerait que le sérum insuffisamment inactivé contient encore des hémolysines pour les globules rouges de cheval.

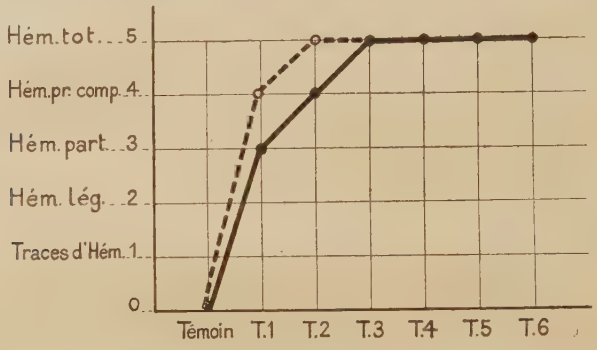

Fig. 8.

Ra. Grossesse à terme.

L'hémolyse du tube n° 8 indiquerait que l'émulsion de globules rouges de cheval a été mal préparée (globules insuffisamment lavés, défibrination trop prolongée, récolte trop ancienne etc.)

Il est ensuite facile de traduire les résultats obtenus par deux courbes

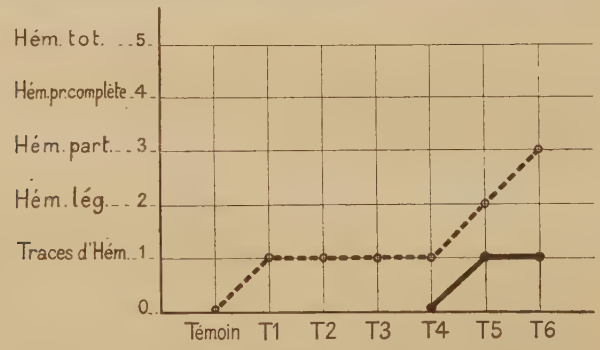

Fig. 9.

Germ. Femme non enceinte normale.

(1re et 2e lecture) en portant en abcisses le degré d'hémolyse et en ordonnées la quantité de sérum. C'est en étudiant ces courbes que nous avons classés ces résultats.

Nous en donnons ici plusieurs exemples.

II

RÉSULTATS

En suivant la technique que nous venons de décrire nous avons examiné le pouvoir activant de

27 sérums provenant de femmes enceintes normales et prises à diverses périodes de la grossesse.

4 sérums provenant de femmes enceintes et présentant des accidents d'intoxication gravidique.

12 sérums provenant de femmes non enceintes.

Nous avons consigné dans les tableaux suivants les résultats obtenus (lecture faite après une heure et demie d'étuve).

Etant donnée la gamme des réactions obtenues pour chaque sérum suivant les doses utilisées, il est assez difficile d'attribuer à chacun d'eux une notation concrète correspondant à l'ensemble de ses réactions.

Aussi pour rendre plus appréciables les différences obtenues suivant la provenance des sérums, nous nous sommes servi de nos notations chiffrées pour en tirer des moyennes, et pour grouper ensuite ces moyennes suivant l'âge de la grossesse. Il est évident que cette manière de procéder est arbitraire. Nous ne l'employons que comme moyen de comparaison sans attribuer cependant une valeur précise aux chiffres que nous donnons.

Donc : Pour 3 sérums provenant de femmes enceintes qui présentaient des grossesses variant de six semaines à deux mois et demi, nous avons obtenu la moyenne de *0,91*.

Pour 7 sérums provenant de femmes enceintes qui présentaient des grossesses variant de 3 à 4 mois, nous avons obtenu la moyenne de *2,34*.

Pour 6 sérums provenant de femmes enceintes qui présentaient des grossesses variant de 4 à 6 mois, nous avons obtenu la moyenne de *3,3*.

Pour 4 sérums provenant de femmes enceintes qui présentaient des grossesses variant de 7 à 8 mois, nous avons obtenu la moyenne de *3,2*.

Pour 7 sérums provenant de femmes enceintes à terme nous avons obtenu la moyenne de *3,8*.

Par contre pour 10 sérums provenant de femmes non enceintes

et ne présentant que des affections d'ordre gynécologique, banales, nous avons obtenu la moyenne de *0,20*.

Nous avons cependant excepté de cette série deux cas concernant : l'un une femme atteinte de néoplasme utérin, l'autre une femme atteinte de kyste de l'ovaire. Dans ces deux cas le pouvoir activant du sérum s'est montré très au-dessus de la normale.

Il semble que l'on puisse tirer de ces résultats les conclusions suivantes :

1° *Le pouvoir activant du sérum sur le venin de cobra en présence de globules rouges du cheval, nous a toujours paru plus élevé chez la femme enceinte que chez la femme non enceinte normale.*

2° *Dès les premiers mois de la grossesse le pouvoir activant du sérum semble s'élever progressivement pour atteindre son maximum du 3e au 6e mois. Il semble se maintenir au taux qu'il atteint à cette époque jusqu'au moment de l'accouchement.*

3° *Cette réaction n'est nullement spécifique de la grossesse.*

Nous avons en effet trouvé un pouvoir activant très élevé chez une femme présentant un kyste de l'ovaire et chez une femme atteinte de néoplasme utérin.

*
* *

Ces conclusions sont en grande partie d'accord avec celles qui se dégagent des travaux des quelques auteurs qui ont étudié le pouvoir activant du sérum chez les femmes enceintes ou accouchées.

C'est ainsi que Bauer et Lehndorf, en 1909 examinant parmi de nombreux sérums pathologiques provenant de tuberculeux, de cancéreux et de syphilitiques, quelques sérums de femmes enceintes, leur trouvèrent un pouvoir activant beaucoup plus élevé que celui des sérums de femmes non enceintes, de santé normale. Poursuivant ensuite de nouvelles recherches dans cette voie, ils aboutissent aux conclusions suivantes : « Les sérums provenant de femmes en travail ou de femmes arrivées dans les dernier mois de leur grossesse, déterminent toujours une activation très accentuée du pouvoir hémolytique du venin de cobra. La réaction est encore souvent très nette quoique à un degré moindre si l'on utilise des sérums prove-

I. — Femmes enceintes.

NOMS	DIAGNOSTIC	TUBE 1	TUBE 2	TUBE 3	TUBE 4	TUBE 5	TUBE 6	TÉMOIN
Aud.	Grossesse de 6 semaines.	0	0	0	0	1	1	0
Thom.	— —	0	1	1	2	3	3	0
Amus.	— de 2 mois. . .	0	0	0	1	1	3	0
Av.	— de 3 mois. . .	0	1	2	3	3	4	0
Lef.	— — . . .	0	1	2	3	3	4	0
Reb.	— — . . .	1	2	3	4	4	5	0
Hob.	— — . . .	1	2	3	3	4	5	0
Lal.	— — . . .	0	1	3	4	5	5	0
Chau.	— de 3 mois 1/2.	0	1	2	3	5	5	0
Hu.	— — .	0	0	1	2	4	4	0
Ham.	— de 4 mois. . .	0	1	2	3	4	5	0
Pot.	— — . . .	1	2	3	5	5	5	0
Garn.	— de 5 mois. . .	1	3	3	4	4	5	0
Bieh.	— de 6 mois. . .	1	2	3	3	5	5	0
Der.	— — . . .	1	3	3	4	5	5	0
Guill.	— — . . .	1	1	3	4	5	5	0
Pin.	— de 7 mois. . .	1	1	2	3	4	5	0
Rou.	— de 7 mois 1/2.	1	2	3	5	5	5	0
All.	— — .	1	1	2	3	5	5	0
Cresp.	— de 8 mois. . .	2	3	4	5	5	5	0
Str.	— à terme. . . .	1	2	3	5	5	5	0
Bou.	— —	1	2	3	4	5	5	0
Ra.	— —	3	4	5	5	5	5	0
Hur.	— — . . .	1	2	3	4	5	5	0
Kerl.	— —	1	3	5	5	5	5	0
Charm.	— —	1	3	4	5	5	5	0
Nessm.	— —	1	2	3	5	5	5	0
Kenn.	Grossesse de . Vomiss. incoercibles. . .	0	0	1	1	1	3	0
X...	Grossesse de . Vomiss. incoercibles. . .	»	»	1	2	2	3	0
Souw.	Gross. à terme. Albumin.	1	2	2	3	5	5	0
Wei.	— —	1	1	2	3	4	5	0

II. — Femmes non enceintes.

NOMS	DIAGNOSTIC	TUBE 1	TUBE 2	TUBE 3	TUBE 4	TUBE 5	TUBE 6	TÉMOIN
Tour.	Non enceinte, métrite. .	0	0	0	0	0	1	0
Rog.	— fistule vésicale . .	0	0	0	0	1	1	0
Germ.	— normale	0	0	0	0	1	1	0
Dh.	— fibrome	0	0	0	0	1	2	0
Gaugr.	— déchir. du périnée.	0	0	0	0	1	1	0
Sal.	— — .	0	0	0	0	1	3	0
de Maz.	— — .	0	0	0	0	0	0	0
Del.	— utérus gros. . . .	0	0	0	0	0	0	0
Mou.	— salpingite	0	0	0	0	0	0	0
Cau.	— déchir. du périnée	0	0	0	0	0	0	0
Alex.	— néoplasme utérin.	0	0	0	0	1	2	0
Dell. Bel	— kyste à l'ovaire. .	1	1	1	2	3	4	0

nant de femmes présentant une grossesse jeune (du troisième au sixième mois lunaire).

Heynemann presque à la même époque publiait un mémoire complet sur cette question. Il ne pratiquait pour chaque sérum qu'une seule réaction en mettant en présence $0^{cm3}5$ de sérum à examiner, 0^{c3} 5 d'une solution de venin de cobra à 1/5000 et $0^{cm3}5$ d'une émulsion à 1/20 de globules rouges de cheval. Il notait ensuite le temps nécessaire pour déterminer l'hémolyse totale.

Il a obtenu les résultats suivants :

L'examen du sérum de 5 femme enceintes de un à deux mois ne lui donna qu'une réaction positive (hémolyse totale dans les deux heures).

L'examen du sérum de 6 femmes enceintes de trois mois lui donna 2 réactions positives, une réaction douteuse et 3 réactions négatives.

L'examen du sérum de 31 femmes arrivées du 4e au 9e mois, lui donna 27 réactions positives et 4 réactions douteuses. (Dans ces derniers cas l'hémolyse quoique déjà très accusée n'était encore que partielle après deux heures d'étude.)

La réaction était encore positive chez 10 femmes en travail et se maintenait telle jusqu'au 8e jour après l'accouchement. Son intensité semblait ensuite décroître d'une manière progressive jusqu'au 20e jour où elle devenait franchement négative.

L'examen du sérum de 47 femmes non enceintes mais atteintes d'affections banales d'ordre gynécologique ne lui donna que 3 réactions positives et 2 douteuses. Mais la proportion de réactions positives fut plus élevée chez les cancéreuses (3 sur 10), chez les syphilitiques (4 sur 12) et chez les tuberculeuses (4 sur 7).

Heynemann en conclut que bien que non spécifique cette réaction paraît à peu près constante chez la femme enceinte à partir du 4e mois.

Graff et Zubrycki apportent des résultats semblables : Ils trouvèrent la réaction négative chez 10 femmes enceintes de cinq à neuf semaines, faiblement positive chez 3 femmes enceintes de dix, onze et douze semaines et franchement positive chez 12 femmes plus avancées dans leur grossesse et chez 8 femmes en travail. Des résultats analogues furent obtenus avec les sérums de 19 femmes soignées pour avortement.

Ces mêmes auteurs ne trouvèrent que 6 réactions positives en examinant de la même manière le sérum de 51 femmes non enceintes et les cas positifs provenaient pour la plupart de femmes atteintes de tuberculose.

Enfin dans une autre série, les sérums de 63 malades atteintes de tumeurs diverses donnèrent 41 réactions positives. Il est à noter que dans quelques cas la réaction est restée positive longtemps après l'ablation de la tumeur sans qu'il y eut récidive.

Graff et Zubrycki ont de même expérimenté avec des sérums prélevés sur des cobayes et des rates pleines et ont obtenu des résultats aussi probants.

Nous signalerons encore les mémoires de Frankl et Richter, de Leith-Murray et de Röhmer qui aboutissent à des conclusions semblables.

On le voit, les quelques auteurs qui ont étudié cette réaction l'ont trouvée à peu près constante chez la femme enceinte de plus de trois mois.

Cependant cette réaction n'est nullement spécifique de la grossesse.

Graff, Zubricki, Heynemann l'ont trouvée positive pour certaines femmes atteintes d'affection d'ordre gynécologique (kystes de l'ovaire, collections suppurées annexielles, néoplasmes utérins).

Enfin, nous plaçant à un point de vue plus général, nous pouvons encore rappeler les résultats positifs obtenus par Calmette, Massol et Breton, dans la tuberculose, par Klippel et M.-P. Weil dans certaines affections mentales, par Beyer Nowaczynsky, Pekanovitch, Alessandrini, Fornario et Pontano dans la tuberculose, les tumeurs diverses, la syphilis, etc.

Le pouvoir activant dans les cas d'intoxication gravidique. — Certains états pathologiques peuvent-ils, lorsqu'ils compliquent la grossesse modifier d'une manière quelconque le sens ou l'intensité de celte réaction ?

Il serait particulièrement intéressant de déterminer le pouvoir activant du sérum au cours des différents cas d'intoxication gravidique. Malheureusement, pendant la période interrompue brusquement, où nous avons pratiqué ces recherches, nous n'avons pu disposer que de quelques sérums de femmes présentant des accidents d'intoxication gravidique.

Chez 2 femmes atteintes de *vomissements incoercibles* et enceintes respectivement de six semaines et de deux mois, nous avons obtenu des résultats identiques. Il s'agissait dans les deux cas d'une forme grave de vomissements incoercibles ayant nécessité ultérieurement l'interruption de la grossesse.

Or dans ces deux cas et avec la dose maxima de sérum nous n'avons obtenu après une heure et demie d'étuve qu'une hémolyse partielle. A la seconde lecture faite après un séjour de quatorze heures à la glacière, l'hémolyse était totale dans les 3 derniers tubes.

Mais si nous comparons ces résultats à ceux obtenus, dans la même série d'expériences, en utilisant des sérums de femmes enceintes de deux mois, nous voyons que le pouvoir activant du sérum s'est montré un peu plus élevé chez les femmes atteintes de vomissements incoercibles.

Nous avons de même étudié les réactions fournies par les sérums de 3 *albuminuriques*. L'une était enceinte de sept mois, les deux autres étaient à terme. Or en comparant les réactions obtenues à celles fournies par des sérums de femmes enceintes du même âge, nous n'avons pas trouvé de différence notable.

Ces résultats sont trop peu nombreux pour que nous puissions en tirer une conclusion certaine.

Cependant Frankl et Richter ont signalé un cas de vomissements incoercibles où ils obtinrent une hémolyse totale en quelques minutes avec la dose extrêmement faible de $0^{cm^3}002$ de sérum mis en présence de $0^{cm^3}5$ de la solution à 1/5000 de venin de cobra et de $0^{cm^3}5$ de l'émulsion globulaire.

Cette observation a trait à une femme enceinte de trois mois présentant une forme extrêmement grave de vomissements incoercibles. Nous noterons cependant que d'après l'observation, cette femme présentait des symptôme d'ictère grave, au moment où son sérum fut examiné.

Heynemann, sur 4 éclamptiques, trouva 3 fois une réaction plus rapide, se produisant avec des doses extrêmement faibles de sérum. Chez la quatrième éclamptique le sérum avait un pouvoir activant normal avant les accès, mais plus élevé pendant la période qui suivait les crises.

Frankl et Richter étudièrent les réactions fournies par les sérums de 10 éclamptiques et les comparèrent à celles obtenues avec du sérum de femmes enceintes normales. D'après

les observations le pouvoir activant du sérum semble beaucoup plus élevé dans l'éclampsie et peut se maintenir au même degré quelques temps après les crises.

Il semble donc que dans les cas très graves d'intoxication gravidique (vomissements incoercibles, éclampsie), le pouvoir activant du sérum puisse être plus élevé.

Il est vraisemblable qu'il existe un rapport de cause à effet entre ces résultats et les processus de désintégration et de démolition qui se produisent alors dans l'organisme et qui déterminent vraisemblablement une décharge de lécithine ou d'autres lipoïdes dans la circulation maternelle.

C'est ce qui semble résulter de ce que nous savons du mécanisme de la réaction.

III

MÉCANISME DE LA RÉACTION

La réaction que nous venons de décrire, les résultats que nous avons obtenus paraîtraient uniquement empiriques si nous n'essayions maintenant de préciser le mécanisme qui détermine l'hémolyse des globules rouges de cheval par le venin de cobra en présence des sérums que nous avons étudiés.

Nous savons que certains corps et en particulier certains lipoïdes, telle la lécithine, constituent les facteurs principaux de cette réaction. Aussi après avoir établi le rôle et l'importance de ces corps, en nous basant sur les travaux que nous allons résumer plus loin, nous devrons essayer de les mettre en évidence dans les sérums que nous avons utilisés et rechercher si du fait de la grossesse, leur proportion n'y est pas augmentée.

Ainsi seulement nous pourrons expliquer les différences des résultats obtenus avec les sérums de femmes enceintes et de femmes non enceintes.

*
* *

Le mécanisme de l'action physiologique des venins ne semble pas encore complètement élucidé.

Les uns, avec l'école d'Ehrlich considèrent les venins comme

des poisons directs de la cellule dont ils peuvent altérer le protoplasme en vertu des affinités chimiques qu'ils possèdent pour quelques-uns de ses constituants.

Les autres se basant sur certaines propriétés biologiques des venins les rapprochent des diastases. De même que celles-ci, ils se montrent sensibles, à la chaleur, à la lumière et aux divers agents physiques.

Comme les diastases ils sont encore solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool, peu dialysables et facilement entraînés de leur solution par la production d'un précipité.

Se basant sur ces faits, certains auteurs attribuent leur action toxique à la propriété qu'ils ont de pouvoir transformer certaines substances constituantes de l'organisme en produits secondaires directement toxiques. Cette théorie fut surtout défendue par Delezenne qui a montré que les venins agissaient en somme par leurs propriétés catalytiques.

L'action des venins et plus particulièrement celle du venin de cobra a surtout été étudiée *in vitro* sur les globules rouges. L'hémolyse peut être considérée comme la mort du globule, d'autre part la réaction du venin sur le globule est facile à constater in vitro.

Flexner et Noguchi ont montré que si l'on faisait agir du venin de cobra sur des globules rouges lavés, il ne se produisait aucune réaction, tandis que si l'on ajoutait au mélange une trace de sérum on obtenait la destruction rapide et complète des hématies.

Pour obtenir l'hémolyse la réunion de deux facteurs paraît donc nécessaire;

1° Le venin, agissant comme une sensibilisatrice;

2° Un élément contenu dans le sérum se comportant comme une alexine.

Mais l'analogie n'est pas absolument complète, car Calmette constata que le pouvoir sensibilisant du venin pouvait résister à plus de 62° et que l'action complémentaire du sérum persistait après son inactivation par chauffage à 58°.

Kyes admit alors que cette action du sérum était due à l'un de ses constituants chimiques. Il l'attribua à la lécithine. En effet des doses extrêmement faibles de lécithine commerciale ajoutées à des solutions de venin de cobra formaient des mélanges susceptibles d'hémolyser les globules rouges sans addition de sérum.

Kyes pensa même isoler une substance chimique formée par la réunion de la lécithine et du venin de cobra et il décrit ce nouveau corps sous le nom de *cobra-lécithide*. Mais les analyses chimiques du cobra-lécithide pratiquées par Ludecke montrèrent que ce corps était formé non pas, par l'union de l'un des constituants du venin avec la lécithine mais bien par une transformation de la lécithine due à une sorte de dédoublement.

Dungern et Coca, pensèrent alors qu'il s'agissait d'une action diastasique du venin sur la lécithine ; le venin se composant dans ces conditions comme un ferment lipolytique.

Bang et Arrhénius réfutent de même l'existence du cobra-lécithide mais attribuent à des impuretés de la lécithine commerciale l'action hémolytique du mélange formé.

La question en était arrivée à ce point lorsque l'action du venin sur la lécithine fut bien mise en évidence dans une série d'expériences faite par Delezenne et Fourneau et par Delezenne et M^lle^ Ledebt.

Ces auteurs en faisant agir du venin de cobra sur des doses variables de sérum ou sur du vitellus d'œuf obtinrent des mélanges doués de propriétés hémolytiques.

Ils attribuèrent le pouvoir hémolytique de ces mélanges à la formation d'un corps nouveau dû à l'action catalytique du venin de cobra sur la lécithine du sérum ou du vitellus :

Or, dans cette réaction le venin se comporte comme une diastase. En effet :

1° Le pouvoir hémolytique du mélange augmente progressivement jusqu'à un maximum. « Ce maximum atteint en quelques minutes, pour une dose de 1 milligramme de venin par centimètre cube d'émulsion globulaire, n'apparaît qu'après 4 ou 5 heures d'étuve si la dose de venin est 100 fois plus faible. Enfin le pouvoir hémolytique maximum n'est plus obtenu qu'après plusieurs jours de contact si l'on descend jusqu'aux zones limites qui correspondent au seuil du pouvoir catalytique du venin de cobra[1]. »

1. L'action du venin sur le vitellus de l'œuf diffère de son action sur le sérum par le fait suivant :

Le pouvoir hémolytique du mélange venin-vitellus arrive progressivement à un taux maximum et se maintient à ce taux.

Le pouvoir hémolytique du mélange venin-sérum atteint un taux maximum puis s'atténue progressivement et finit par devenir nul.

Il se produit une sorte d'inactivation du mélange due à la continuation de

2° Le cycle terminé, la dose de venin employée peut être récupérée et servir à une nouvelle expérience.

3° Le dosage de la lécithine fait avant et après l'expérience, montre que celle-ci disparaît au cours de la réaction.

Enfin Delezenne et Fourneau ont pu isoler le corps formé par l'action du venin de cobra sur la lécithine. Ils l'ont décrit sous le nom de *lysocithine*.

Nous n'insisterons pas sur les propriétés chimiques et physiologique de la lysocithine, décrites par Delezenne, Fourneau et M^lle^ Ledebt, à la thèse de laquelle nous renvoyons.

Qu'il nous suffise de signaler que ce corps est susceptible de provoquer sur toute espèce de globules rouges une hémolyse presque instantanée. Mais pour que cette action se produise et pour une dose déterminée de globules rouges, une quantité minima est nécessaire. Ainsi il faudrait $0^{mgr},008$ de lysocithine pour provoquer l'hémolyse immédiate de 1 centimètre cube d'une émulsion globulaire à 5 p. 100.

La lysocithine paraît suceptible de s'unir molécule à molécule avec la cholestérine pour former un corps nouveau dépourvu de toute action hémolytique.

Delezenne et M^lle^ Ledebt semblent même admettre que, c'est parce que la lysocithine se combine à la cholestérine des globules rouges, qu'elle en détermine l'hémolyse.

Ces quelques faits mettent bien en évidence le mécanisme intime des réactions que nous avons obtenues.

Nous voyons qu'elles dépendent uniquement de la teneur du sérum en lipoïdes et en particulier de la quantité de lécithine qu'il contient. Ainsi la lécithine est décomposée par l'action diastasique du venin de cobra et donne lieu à la production d'un corps nouveau doué de propriétés hémolytiques : la lysocithine. Dès que la dose de lysocithine formée est suffisante, l'hémolyse se produit. Pour une même dose de venin, d'émulsion globulaire et de sérum l'intensité et la rapidité de l'hémolyse dépendent donc uniquement de la quantité de lécithine contenue dans le sérum,

Ainsi la quantité de lécithine contenue dans 0 cm^3 4 de

l'action diastasique du venin sur le corps nouvellement formé. Celui-ci est dédoublé et son acide gras mis en liberté se combine avec la chaux contenue dans le sérum pour former des savons. Or Delezenne a montré que la chaux était nécessaire à la production de ce nouveau dédoublement.

sérum normal (dose maxima que nous avons employée) en présence de 0 cm³ 4 de solution à 1/5000 de venin de cobra, semble supérieure à la quantité minima nécessaire, pour produire une quantité suffisante de lysocithine susceptible de déterminer l'hémolyse de 0,5 d'une émulsion globulaire au 1/20. (Nous avons toujours obtenu une hémolyse partielle ou complète au bout de quatorze heures.)

Mais cette quantité semble insuffisante pour provoquer une hémolyse *rapide*, c'est-à-dire une hémolyse franche dans un temps ne dépassant pas au maximum une heure ou une heure et demie.

Par contre chez la femme enceinte de plus de trois mois, en employant les mêmes quantités de réactifs, l'hémolyse est beaucoup plus rapide et se produit presque constamment dans les deux heures.

Ainsi cette réaction n'est nullement spécifique. Quelque soit le sérum employé, il sera facile d'obtenir une hémolyse rapide et totale en utilisant des doses suffisantes de venin et de sérum. Mais, pour une même dose de venin et de sérum, l'hémolyse se produira le plus rapidement en présence des sérums les plus riches en lécithine.

L'étude de cette réaction confirme que le sérum des femmes enceintes paraît devoir être rangé parmi les plus riches en lécithine.

Nous voulions apporter la preuve de cette relation entre le pouvoir activant de nos sérums et leur teneur en lécithine. Mais les quelques résultats que nous avons obtenus en collaboration avec M. Dannay sont trop peu nombreux pour que nous puissions en faire état.

La paix revenue nous reprendrons la tâche interrompue.

IV

CONCLUSIONS

Le pouvoir activant du sérum sur le venin de cobra, est plus élevé chez la femme enceinte que chez la femme non enceinte normale.

Le pouvoir activant du sérum augmente progressivement dans

les premiers mois de la grossesse, atteint son maximum vers le 6e mois et se maintient à ce taux jusqu'au moment de l'accouchement.

Le pouvoir activant du sérum est souvent plus élevé chez les femmes dont la grossesse se complique d'accidents d'intoxication gravidique.

Cette réaction semble provoquée par l'augmentation de la quantité de lécithine contenue dans le sérum. Elle ne présente donc aucun caractère de spécificité vis-à-vis de la grossesse.

Et cependant il nous a semblé qu'à partir du 3e mois, par sa constance et son intensité elle pouvait devenir un élément d'une valeur secondaire, mais capable d'entrer en ligne de compte dans le diagnostic d'une grossesse douteuse.

Mais pour pouvoir lui attribuer une telle valeur, il sera nécessaire d'éliminer auparavant, la tuberculose, le cancer et la plupart des maladies infectieuses ou du système nerveux.

Ces restrictions, l'époque à laquelle cette réaction devient utilisable diminuent évidemment de beaucoup sa valeur diagnostique et pratique. Il en est d'elle comme des réactions que nous avons étudiées plus haut, elle est des plus intéressantes au point de vue biologique et mérite ainsi d'être étudiée.

CONCLUSIONS

I

Certaines constatations histologiques permettent de se rendre compte de l'action exercée par le syncytium sur l'organisme maternel. Cet élément est susceptible : par une prolifération très active, de pénétrer et d'envahir les espaces sanguins maternels (Des éléments plasmodiaux peuvent se détacher de la masse protoplasmique et se trouver entraînés dans la circulation générale de la mère).

D'expulser directement dans le sang maternel certains produits qui résultent de ses sécrétions.

D'englober et même d'attaquer au moyen de ses ferments certaines cellules maternelles (cellules déciduales, globules rouges).

II

Les albumines syncytiales qui envahissent l'organisme maternel peuvent être considérées, de par leur origine fœtale, comme de véritables substances étrangères à la mère. L'organisme maternel pourra donc réagir et se défendre contre cette albumine qui se présente comme un antigène.

On a proposé diverses réactions pour mettre en évidence dans le sérum maternel l'existence d'anticorps syncytiaux.

1° Divers auteurs ont cherché à démontrer la présence dans le sang de la mère d'une syncytio-agglutine, *d'une* syncytio-albumino-coaguline, *d'une* syncytio-antitoxine. *Il ne semble pas, à l'heure actuelle que les recherches dirigées dans ce sens aient abouti à des résultats probants. De notre côté nous n'avons obtenu que des insuccès.*

2° La méthode de déviation du complément *a été utilisée dans*

le même but. Les résultats qu'elle nous a donnés sont trop médiocres pour que nous puissions lui attribuer une valeur certaine.

III

Abderhalden a pu démontrer que le passage de ces albumines placentaires dans le sérum maternel y déterminait la production de **ferments protéolytiques antiplacentaires**, *qu'il proposa de déceler par* **la méthode de dialyse.**

De nos résultats nous pouvons conclure que :

1° Le sérum de la femme enceinte mis en présence de placenta dédouble toujours l'albumine placentaire. Cette réaction détermine la production de substances dialysables qui réagissent sur la ninhydrine.

Le sérum de la femme enceinte contenant des ferments protéolytiques antiplacentaires donne donc une réaction toujours positive.

Cette réaction devient positive dès le premier mois de la gestation et redevient négative quelques semaines après l'accouchement.

Dans les cas de grossesse extra-utérine, la réaction est toujours positive lorsque l'œuf est vivant ; elle peut être négative si la grossesse est morte.

Dans les formes graves de vomissements incoercibles la réaction diminue d'intensité et peut même disparaître ; par contre nous n'avons rien observé de constant dans les formes moyennes d'éclampsie que nous avons eues l'occasion d'étudier.

2° L'action du sérum du sang du cordon sur le placenta fait très souvent défaut ; lorsque cette action existe, elle est toujours beaucoup plus faible que l'action du sérum de la mère sur le même placenta.

3° Le sérum de la femme non enceinte est resté sans action sur l'albumine placentaire dans 67 p. 100 des cas. 33 p. 100 de ces sérums ont donné des réactions positives — donc des insuccès.

Les plus intenses de ces réactions contraires à la prévision, que nous avons obtenues, provenaient de femmes non enceintes, mais malades (femmes ayant eu des hémorragies abondantes ou résor-

bant une collection sanguine ou purulente, ou atteintes de cancer).

Ces insuccès peuvent être attribués :

a) *Soit à la technique et au matériel très complexes de la méthode ;*

b) *Soit à la présence dans certains sérums de ferments protéolytiques, ne présentant pas une spécificité absolue, et susceptibles d'attaquer, en dehors de l'albumine étrangère qui a déterminé leur formation, d'autres albumines, comme l'albumine placentaire.*

IV

On a recherché si le passage des albumines placentaires dans le sérum ne déterminait pas chez la mère un état de **sensibilisation** *spéciale vis-à-vis de ces protéines. Il semble d'après quelques expériences que l'injection de peptones placentaires puisse déterminer chez les femelles pleines, certaines réactions qui pourraient être d'ordre anaphylactique.*

V

L'existence 1° de ferments tryptiques, dont la présence a été démontrée dans le placenta ; 2° de ferments protéolytiques, dont la présence a été démontrée dans le sérum de la femme enceinte, semble déterminer dans le sérum maternel une réaction secondaire « d'autodéfense » se traduisant par une **augmentation du pouvoir antitryptique** *du sérum pendant la grossesse.*

Le pouvoir antitryptique augmente, en effet, progressivement à partir des premiers mois, présente un maximum vers le terme de la grossesse et décroît ensuite.

Cette réaction n'est cependant nullement spécifique de la grossesse et se retrouve dans un grand nombre de maladies.

VI

La plupart de ces réactions paraissent présenter des rapports étroits avec les lipoïdes du sérum. Ce fait nous avait amené à étudier la teneur du sérum de la femme enceinte, en graisse et en lipoïdes, et à chercher à préciser les rapports qui peuvent exister entre ces deux ordres de faits. Cette partie de notre thèse est restée inachevée.

*Cependant il existe pendant la grossesse un état d'*hyperlipémie et d'hyperlipoïdémie.

L'augmentation du taux des lipoïdes contenus dans le sérum détermine la production de nouvelles réactions, non spécifiques de la grossesse. Ce sont :

1° La réaction de précipitation des lipoïdes. *Elle ne semble offrir qu'une valeur très relative comme élément de diagnostic de la grossesse.*

2° La réaction dite du venin de cobra. *L'augmentation de la quantité de lécithine contenue dans le sérum détermine un accroissement parallèle de son pouvoir activant.*

Celui-ci est plus élevé chez la femme enceinte que chez la femme non enceinte normale. Il augmente progressivement au cours de la grossesse et semble plus élevé chez la femme atteinte d'accidents d'auto-intoxication gravidique.

*
* *

En résumé, aucune des réactions que nous avons étudiées ne permet de formuler un diagnostic absolument certain dans les cas de grossesse douteuse : les unes parce que leurs résultats n'ont pas toujours concordé avec la clinique ; les autres parce qu'elles ne sont pas strictement spécifiques.

Cependant l'étude de ces phénomènes nous fait mieux comprendre certains processus physiologiques qui se produisent pendant la gestation. Une connaissance plus complète des réactions humorales de la femme enceinte permettra de solutionner plus facilement nombre de problèmes relatifs à la physiologie et à la pathologie de la grossesse.

Vu :
pour le Doyen,
l'assesseur,
S. Pouchet.

Vu :
le Président,
P. Bar.

Vu et permis d'imprimer :
Le vice-recteur de l'Académie de Paris.
Liard.

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE PREMIER

Aschoff. *Archiv. f. Gynakol.*, LX, 1901.

P. Bar. Leçons de pathologie obstétricale, Paris, 1907.

Bar, Brindeau, Chambrelent. La pratique de l'art des accouchements. Paris, 1914.

Bonnaire et Letulle. *Revue de gynécologie et de chirurgie*, 1901.

Brindeau et N. Larier. Histologie de la muqueuse utérine. *Archiv. mens. d'obst. et de gynéc.*, janvier 1916.

Briquet. Tumeurs du placenta et tumeurs placentaires, Paris, 1903.

Van Cauvenberghe. *Archives de biologie*, 1908.

Champy. *Thèse Doctorat*, Paris, 1911.

Delporte. Contribution à l'étude de la nidation de l'œuf humain et de la physiologie du trophoblaste.

Fellner. *Wien. Klin. Woschenschrift:*, 1911, n° 14.

Grafenberg. Contribution à l'étude de la physiologie et de la nidation de l'œuf. *Zeitschrift. für Geb. und Gynäk.*, LXV, p. 1.

M. de Kervily. La villosité du placenta. *Archives mensuelles d'obstétrique et de gynécologie, avril-mai-juin, et octobre-novembre-décembre 1916.*

Hofbauer. *Kaiserl. Akad. der Wissensch.*, Vienne, 1903.

Hofbauer. Biologie du placenta humain, Vienne, 1905.

Letulle et Nattan-Larier. *Revue de gynécologie et de chirurgie abd.*, 1901.

Meyer. Contribution à l'étude de l'envahissement de la paroi de l'utérus et de la trompe par les cellules d'origine choriale. *Zeitsch. f. Geb. w. Dyn.*, fasc. 58.

Müller et Jochmann. *Münchn. Mediz. Wosch.*, 1906, n° 29.

Müller et Kolaczek. *Münchn. Mediz. Wosch.*, 1907, n° 8.

Peters. La nidation de l'œuf. *Leipzich et Vienne. Deutike*, 1899.

Regaud. *Société de Biologie*, 1908-1909.

Rossi-Doria. *Archiv. f. Gynäk.*, 1905, t. LXXVI.

Schmorl. Anatomie pathologique de l'éclampsie.

Veit et Scholten. De la déportation des villosités choriales. *Zeits. f. Geb. med. Gyn.*, t. XLIV, 1905.

CHAPITRES II, III, IV

Achard. Traité de Pathologie générale.

Achard, Benard, Gagneux. Leucodiagnostic de la grossesse. *C. R. Société de biologie*, 1910, n° 4, p. 59.

Ascoli, *Zentralbl. fur Gynäk.*, 1902, p. 1321.

Ascoli et Izar. Méiostagmine réaction. *Wien. Klin. Wosch.*, 1912, n° 43, p. 1937.
Bar. Pathologie obstétricale, t. II, p. 494.
Behm. *Zeitsehr. fur Geb. u. Gynäk.*, t. XLIX.
Bergell. *Munchn. Mediz. Wosch.*, 1905, n° 46.
De Bovis. *Semaine médicale*, 16 novembre 1910, p, 541.
Dungern et Hirschfeld. *Münchn. Mediz. Wosch.*, 1910, n° 8, 22, 41.
Engelmann et Stade. *Zentr. fur Gynäk*, 1909, p. 618.
Freund. De la toxicologie du placenta. *Zentr. f. Gyn.*, 1907, p. 777.
Graff. *Monatsch. f. Geb.*, t. XXXII, p. 125.
Guggisberg. Recherches sur la toxicité du placenta. *Zeitsch. f. Geb. u. Gynak.*, 1910, t. LXVII, p. 84.
Kawasoye. *Dissert. inaug. Erlangen*, 1904.
Leclerc. De la cytotoxine placentaire. *Th. Lille*, 1902.
Lemaire et Laffont. Essais de sérodiagnostic de la grossesse. *C. R. de la Société de biologie*, 1910.
Leith Murray. L'immunologie de la grossesse. *Journ. of obstetr. and gynec. of the Britisch Empire*, février 1913, n° 2.
Lichtenstein. *Archiv. f. Gynäk.*, 1908, t. LXXXVI.
Lichtenstein. *Zentralb. für Gynäk.*, 1909, p. 26.
Liepmann. *Zentralb. für Gynäk.*, 1909, pp. 135, 379.
Mathes. *Zentralb. für Gynäk.*, 1908, p. 1548.
Metschnikoff. Sur la spermatotoxine et l'antispermatotoxine. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900.
Miki-Kiutsi. La syncytioprécipitine. *Zeitsch. f. Geb. und. Gynäk.*, t. LXXII, p. 575.
Mohr et Freund. *Monatsch. f. Geb.*, 1911, t. XXXIII, p. 759.
Nicolle et Pozerski. Conception générale des anticorps et de leurs effets. *Annales de l'Institut Pasteur.*
Polano. *Zeitschr. für Geb. und Gyn.*, n° 65, p. 581.
Schenk. *Zentr. für Gynak.*, 1909, p. 1353.
Veit. De la déportation des villosités choriales. *Zeits. f. Geb. u. Gyn.*, t. XLIV, 1905.
Veit et Scholten. Nouvelles recherches sur la déportation des villosités choriales.
Veit et Scholten. Syncytiolyse et hémolyse. *Zeits. f. Geb. und Gyn.*, t. XLIX, p. 210.
Weichardt. *Deuts. Mediz Wosch.*, 1902, p. 35.
Weichardt, Mosbacher, Engelhorn. (La syncytiotoxine). *Arch. f. Gynäk.*, 1911.
Weichardt et Opitz. *Münchn. Mediz. Wosch.*, 1904, p. 1269.
Weichardt et Piltz. *Deutsch. Mediz. Wosch.*, 1906, n° 46.

CHAPITRE V

Armand Delille. Anticorps, antigènes et déviation du complément. (*Monographie clinique*, n° 55, Masson, éd.).
Bar. Livre d'or du Professeur Treub. — Les anticorps placentaires dans le sérum de la femme enceinte. *Archives mensuelles d'obstétrique et de gynécologie*, mars 1912, p. 264.
Bar et Daunay. Recherches sur le séro-diagnostic de la syphilis chez la femme enceinte et l'enfant nouveau-né. *L'obstétrique*, janvier, février, avril 1909.

Bar et Commandeur. Pathogénie de l'éclampsie. Rapport à la XIV^e^ session de la Société obstétricale de France, 5-7 octobre 1911. *L'obstétrique*, nov. 1911.

Chirié et Beauvy. Anticorps placentaires dans le sang maternel et le sang fœtal (*Compt. rend. Soc. Biol.*, 1907).

Debains. Sur la réaction de Bordet-Gengou (*Compt. rendus de la Soc. de Biologie*, 6 juin 1914).

Fieux et Mauriac. Sur quelques cas de séro-diagnostic de la grossesse (*Soc. Biologie*, 3 mai 1910 et 1911. *Comptes rendus*, p. 849.

Fieux et Mauriac. De la possibilité d'une toxémie villeuse et séro-diagnostic de la grossesse dans les premiers mois de la gestation (*Ann. de gynéc. et d'obstét.*, février 1910, p. 65).

Fieux et Mauriac. Nouvelles recherches sur la présence des anticorps choriovilleux chez la femme enceinte des premiers mois (*Ann. de gynécol. et d'obstétr.*, mai 1912, p. 257.

Falco. Alcune ricerche con la fissazione del complemento nello stato puerperale (*Annali de Ostetricca e Gynecologia*, août 1912, p. 193).

Frankl et Handowsky. Zur experimentellen Plazentar forschung. (*Gynäkolog. Rundschau.*, 1909, p. 375.

Lemaire et Laffont. Essais de séro-diagnostic de la grossesse (*Compt. rendus. Soc. Biologie*, 1910).

Joltrain. Nouvelles méthodes de séro-diagnostic (Paris, 1911). (Voir ici Bibliographie des diverses modifications apportées à la méthode de Wassermann).

Leith-Murray. L'Immunologie de la grossesse. *Journ. of obstetr. and Gynec. of the Brit. Empire*, février 1913, n° 2.

Minassiam et Viana. La reazione di Wassermann nei varii periodi della sifilide. La deviazione del complemento nel campo ostetrico (*Folia Gynaecologica*, 1909, vol. II).

Mosbacher. *Deutsch. mediz Wosch.*, 1911, n° 22.

Fr. Nepomuneno. *Th. Rio Janeirio*, décembre 1911.

Cord. Punto. *Th. Rio Janeirio*, mars 1921.

Pisani et Savare. La déviation du complément comme méthode de diagnostic de la grossesse. *Gynécologia*, IX, n° 18.

Pottet. Contribution à l'étude anatomique, histologique et physiologique du corps jaune pendant la grossesse. *Thèse Paris*, 1910.

Quintella. *Archivos Brasileiros de Medecina*, 1911, fasc. 1.

Rosenthal. Serodiagnosi di Gravidanza. *Bioch. et Terapie sperimentale*, 1911, n° 4.

Vayssières. Déviation du complément et grossesse. Thèse Montpellier, 1912. *Marseille médical*, 1912, janv. et mars.

Méthode de Bordet et Gengou et gravidité. *C. R. Soc. Biologie*, n° 10, 1912.

CHAPITRE VI

Abderhalden E. Abwehrfermente. *Berlin Springer*. 1914.

Abderhalden. Les ferments de défense de l'organisme animal (Edition française traduite sur la 3^e^ édition allemande par G. Ecalle). O. Doin, Paris, 1914.

(*Ces deux volumes contiennent la bibliographie complète des travaux d'Abderhalden et de ses collaborateurs directs sur la méthode de dialyse.*)

Akimoto. *Zentralb. f. Gyn.*, 1914, n° 2, p. 81.

Allman. *Deuts. méd. Woch*, 1914, n° 6, p. 271.
Aschner. *Berl. Klin. Woch.* 1913.
Behne. *Zentralbl. f. Gyn.*, 1914, n^{os} 1 et 2, 1913, n° 17, n° 44.
Bloch-Wormser. La réaction d'Abderhalden et le diagnostic de la grossesse. *La gynécologie*, janv. 1914.
Bolaffio.. *Patologica*, 1913, n° 111, p. 352.
Brokmann. *Lancet*, 1913, p. 1385.
Chaillé, Samieson et Cole. *New. Orléans méd. and Surg.*, 1913, p. 188.
Daunay et Ecalle. De l'examen du sérum de la femme enceinte et de la femme non enceinte par la méthode de dialyse d'Abderhalden. *C. R. Soc. Biologie*, 1913, p. 1190.
Debaisieux. *Bull. de l'Acad. roy., de médecine de Belgique*, 1913, p. 588.
Decio. *Annali di ostétr. et Gynéc.*, 1913.
Deutsch. *Wien. Klin. Woch.*, 1913, n° 38.
Deutsch et Kohler. *Wien. Klin, Woch.*, 1913, n° 34.
Ebeler. *Berl. Klin. Woch.*, 1913, n° 41.
Ecalle. De l'examen du sérum de la femme enceinte et de la femme non enceinte par la méthode de dialyse d'Abderhalden. *Bulletin de la Soc. d'Obst et de Gynéc. de Paris* 1913. Séances du 7 juillet et 17 novembre 1913.
Ecalle. Les ferments protéolytiques antiplacentaires dans le sérum des femmes enceintes. *Archives mensuelles d'obstétrique et de gynécologie*, mars 1914, p. 257.
Ekler. *Wien. Klin. Woch.*, 1913, n° 18.
Dejust-Defiol. Contribution à l'étude de la réaction d'Abderhalden. *Th. Paris*, 1914.
Delestre. *Gaz. des hôpitaux*, 11 nov. 1913.
Engelhorn. *Münchn. mediz. Woch.*, 1913, n° 11.
Erpicum. Le séro-diagnostic du cancer. *Presse médicale*, 1914, n° 7.
Evler. *Mediz. Klin.*, 1913, n^{os} 26 et 27.
Falk. *Berliner Ierärztl. Woch.*, 1913, n° 8.
Fauser. *Deutsch. méd. Woch.*. 1913, n° 7.
Ferrai. *Liguria medica*, 1913, n^{os} 5 et 6.
Fiessinger et Broussolle. Existence d'un ferment de défense dans le sérum d'un ictère grave. *Bull. et Mémoires Société. médic. des hôpit.*, 1913, p. 520.
Flatow. *Münchn. méd. Woch.*, 1914, p. 468.
Frank et Heimann. *Berl. Klin. Woch.*, 1912, n° 36 ; 1913, n° 14.
Frank, Rosenthal et Biberstein. *Münch. méd. Woch.*, 1913, n° 29, p. 1594.
Franz et Jarisch. *Wien. Klin. Woch.*, 1912, n° 39.
Freund et Brahm. *Münchn. méd. Woch.*, 1913, n° 13.
Fuchs. *Munchn. Mediz. Woch.*, 1913, n° 40, p. 2230.
Gaifami, *Balletina della R. Acad. médi di Roma*, 1913, n° 3 et 4.
Gambaroff. *Münchn, médiz. Woch.*, 1913, n° 30, n° 1644.
Gaujoux. *Rev men de gynécol. d'obstétri. et de pédiatrie*, 1914, p. 27.
Gottschalk. *Berl. Klin. Woch.*, 1913, p. 1151.
Goudsmit. *Thèse Rotterdam*, 1913.
Grigorescu. *Medizin. Klinik.*, 1914, n° 10.
Gutman et Druskin. *Médical Record*, 19 juillet 1913.
Heilner. *Zeitschr. f. Biol.*, 1907, p. 26; 1908, p. 476; 1911, p. 75.
Heilner et Petri. *Münchn. méd. Woch.*, 1913, n° 28, p. 1530.
Heimann. *Berlin. Klin. Woch.*, 1913, p. 1.
Henkel. *Archiv. f. Gynäk.*, 1912, p. 1.
Hirschfeld. *Schweizerische Rundschau*, 1913, n° 13.
Hussy et Kistler. *Korresp. f. Schweiz. Artzle*, 1914, n° 1.

Jaworsky. *Gynäk. Rundsch.*, 1913, p. 582.
Jaworsky et Szymanowsky. *Wien. Klin. Woch.*, 1913, n° 23.
Jellinghaus et Losée. *Americ. Journ. of obstétr. and diseases of women and Children*, 1914, p. 155.
Jonas. *Deutsch. méd. Woch.*, 1913, p. 1099.
Kammerer, Clausz, Dieterich. *Münchn. méd. Woch.*, 1914, n° 3, p. 469.
King. *Münchn. méd. Woch.*, 1913, p. 1198.
Kjaergaard. *Zbl für Gynäk.*, 1914, nos 7-8
Labbé, Alphonse et Petridis. Le diagnostic biologique de la grossesse. *Revue prat. d'Obstétr. et de Gynéc.*, 1913, p. 358.
Labusquière. Le diagnostic biologique de la grossesse d'après la méthode d'Abderhalden. *Annal. de gynéc. et d'obstet.*, 1913, p. 664.
Lampe et Papazolu. *Münch. méd. Woch.*, 1913 n° 18, p. 728.
Lederer. *Wien. Klin. Woch.*, 1913.
Léri. Les réactions d'Abderhalden dans le ramollissement et l'hémorragie cérébrale. *Soc. Neurologie*. Paris, 6 nov. 1913.
Léri. Dans la sclérodermie. nov. 1913.
Léri et Vurpas. *Soc. méd. des hôp.*, 25 déc. 1913.
Lange. *Berl. Kln. Woch.*, n° 17, 1914.
Laffont. Le séro-diagnostic de la grossesse. *Rev. méd. d'Alger*, avril 1914, p. 209.
Leroy. Le diagnostic de la grossesse par le procédé du dialyseur. *Paris médical*, 1913, p. 568.
Lelorier. La réaction d'Abderhalden et le diagnostic de la grossesse. *Bullet. de la Société. d'obstétr. et de gynéc.* de Paris, n° 1, p. 20, 1914.
Lichtenstein. *Münchn. méd. Woch.*, 1913.
Lindig. *Münch. méd. Woch.*, 1913, n° 6.
Ludke. Diagnostic précoce du carcinome au moyen du procédé de dialysation d'après Abderhalden. *Gaz. des hôp.*, n° 65, p. 1064, 1913.
Lurge. *Russkji Wratsch.*, 1913, p. 697.
Maccabruni. *Münchn. médiz. Woch.*, 1913, p. 1259.
Markus. *Berl. Klin. Woch.*, 1913, n° 17.
Mayer. *Münchnu. med. Woch.*, 1914, p. 67, 1972.
Mayer W. *Münchner méd. Woch.*, 1913, p. 2044-2906; 1914, p. 539.
Michaelis et Lagermack. *Deuts. méd. Woch.*, 1914, n° 7, p. 316.
Mironova. *Wratschebnaza Gazetta*, 1913, n° 45.
Oeller et Stephan. *Münchn. méd. Woch.*, 1914, p. 12, 75, 579. *Deutsch. méd. Woch.*, 1913, p. 2505.
Palautf. *Wien. Klin. Woch.*, 1913, p. 729.
Parsamow. *Zbl. f. gyn.*, 1913.
Petri. *Monastschr. f. geb. méd. gynäk.*, 1913, p. 859.
Pétridis. Ferments protecteurs de l'organisme animal. *Progrès médical*, 1913, p. 451.
Piorkowski. *Berl. Klin. Woch.*, 1914, n° 6.
Polano. *Monats. f. geb. méd. gyn.*, 1913, p. 857.
Porchownick. *Zbl. f. gyn.*, 1913, p. 1226.
C. Pratt et Mac Cord. *Surg. gynéc. méd. obstétr.*, 1913, p. 418.
Primsar. *Zbl. f. gyn.*, 1914, n° 12.
Robin, Fiessinger et Broussolle. Le ferment de défense contre le foie dans les maladies hépatiques. *Bull. soc. méd. hôpitaux*, 23 janv. 1924.
Rubsamen, *Münchn. méd. Woch.*, 1913, p. 1139.
Sabin-Berthe. De la réaction d'Abderhalden dans le diagnostic de la grossesse. *Presse médicale*, 1913, p. 1015.

Schafer, *Berl. Klin. Woch.*, 1913, n° 35.
Scherer. *Berl. Klin. Woch.*, 1913, p. 47.
Schiff. *Münchn. méd. Woch.*, 1913, p. 1197.
Schlimpert et Hendry. *Münch. méd Woch.*, 1913, n° 13.
Schlimpert et Issel. *Münchnn. méd. Woch.*, 1913, p. 1759.
Schwarz. *American. J. of obst. and diseases of women and Children*, 1914, p. 1.
Singer. *Münchn. méd. Woch.*, 1914, p. 350.
Sproat, Heaney et Davis. *Amer. J. of obst.*, 1913, p. 450.
Stange. *Münchn. méd. Woch.*, 1913, p. 1084.
Steising. *Münchn. méd. Woch.*, 1913, p. 1585.
Sunde. *Norsk. magaz. for Laegewidenskaben*,, 1913, p. 1234.
Tschudnowsky. *Münchn. méd. Woch.*, 1913, p. 2282.
Veit. *Berl. Klin. Woch.*, 1913, n° 27.
Weinland. *Zeitschr. f. Biol.*, 1907.
Werner et Winiwarter. *Wien. Klin. Woch.*, 1913, n° 45.
Williams et Pearce. *Surg. gynèc. and obstétr.*, 1913, n° 4, p. 411.
Williamson. *Journ. of obstétr. and gynack of the Britisch Empire*, oct. 1913.

CHAPITRE VII

Abderhalden et Grigorescu. *Münchn méd. Woch.*, 1914, p. 1209; *Med. Klin.* 1914, n° 17, p. 728.
Anderson et Rosenau. *U. S marine hosp. service hyg. lab.*, 1906.
Engelhorn et Wintz. *Münchn. méd. Woch.*, 1914, n° 13.
Esch. *Münchn. méd. Woch.*, 1914, n° 20.
Johnston. *Journ. of obst., and gyn. of he Br. Empire*, 1911, p. 253.
Leith Murray. *Journ. of obst. and gyn. of the. Brit. Empire*, 1913, n° 2.
Lockemann et Thies. *Zentrabl f Backt.*, t. XLVII.
Mosbacher. *Deutch. méd. Woch.*, 1911, n° 22.
Weichardt, Mosbacher, Engelhorn. *Archiv. f. gyn.*, t. XCIV, p. 728.

CHAPITRE VIII

Achalme. Recherches sur les propriétés pathogènes de la trypsine et le pouvoir antitryptique du sérum des cobayes neufs et immunisés. *Ann. Inst. Pasteur*, oct 1901.
Achalme et Stévenin. Technique à suivre pour la détermination du P. A. du sérum. *C. R. Biologie*, 4 mars 1911.
Achalme et Stévenin. Du dosage de la trypsine dans l'évaluation du P. A. du sérum. *C. R. Biologie*, 25 mars 1911.
Ambard. Le P. A. du sérum a-t-il une valeur diagnostique ? *Semaine médicale*, 4 nov. 1908, n° 45.
Becker. Le P. A. du sang de la mère et de l'enfant. *Berl. Klin. Woch.*, 1909 et *Münchn. Mediz. Woch.*, juillet 1909, p. 1363.
Bergell et Lippmann. *Münchn. Mediz. Woch.*, 1905, p. 2211.
Bergmann et Bamberg. *Berlin. Klin. Woch.*, 1908, p. 1396.
Bergmann et Meyer. *Berlin. Klin. Woch.*, 1908, p. 1673.
Bergmann et Trebing. *Berlin. Klin. Woch.*, 1908, n° 22.
Bierry. Recherches sur les ferments de l'embryon. *C. R. Biologie*, 1900, p. 1081.
Braunstein. *Detsch. Mediz. Woch.*, 1er avril 1909.
Braunstein et Kepinow. *Biochem. Zeitsch.* T. XXVIII, 1910, p. 169.
Brieger. *Berl. Klin. Woch.*, 1910, n° 7.

Brieger et Trebing. Le P. A. du sérum humain en particulier chez les malades atteints de cancer. *Berl. Klin. Woch.*, 1908, p. 1041-1408. p. 1349.

Brieger et Trebing. Le P. A. réaction de cachexie. *Berl. Klin. Woch.*, 1908, p. 2260.

Charrin et Goupil. Les ferments du placenta. *C. R. Acad. des Sciences*, p. 596-597, 1906.

Clerc. Contribution à l'étude de quelques ferments solubles du sérum sanguin. *Th. Paris*, 1902.

Cobliner. *Biochem. Zeitschr.* T. XXV, 1910, p. 494.

Delezenne. Action antikinasique du sérum sanguin. *C. R. Biologie*, 1903.

Doblin. *Zeitschin. f. Immunitätroförschung.*

Fiessinger et Marie. Le ferment protéolytique des leucocytes. *Journ. de Phys. et de Path. générale.*

Falk et Hesky. *Zeitsch. f. Klin. med.*, 1910. T. LXXI.

Falk et Salomon Saxl. *Med. Klin*, 1910, n° 13.

Franz et Jarisch. *Weiner. Klin. Woch.*, 1912, n° 39.

Franz. *Zentralbl. f. Gyn.*, 1912, n° 28. *Münch. med. Woch.*, 1912, n° 31.

Franz Le P. A. du sérum pendant la grossesse, le travail et les suites de couches. Application de cette réaction au diagnostic sérologique de la grossesse. *Archiv. f. Gynäk.*, 1914. T. CII, p 577.

Freund et Kaminer. *Wien. Klin. Woch.*, 1910, n° 34.

Fuld. *Berlin. Klin. Woch.*, 1908, . 1417.

Gammeltoft. Le P. A. du sang pendant la grossesse. *Gynakol. Rundschau*, 1913. p. 543.

Gley. *Traité de Physiologie*, Paris, Masson.

Gräfenberg. Richesse en antitrypsine du sérum maternel pendant la grossesse. *Münch. Med. Woch.*, 6 avril 1909.

Gräfenberg. Contribution à l'étude de la physiologie de la nivation de l'œuf. *Zeitsch. f. Geb. und Gynäk*, t. LXV, p. 1.

Graff et Zubrzycki. *Zeits. f. geb. und Gynäk.*, 1910. T. LXXII.

Halban et Landsteiner. *Münchn. Mediz. Woch.*, 1902, p. 12.

Heide et Krösing. *Zeitschr. f. Gebintsh. und Gynäk.* T. XLVII.

Herzfeld. *Berl. Klin. Woch* , 1908, n° 49.

Jochmann. *Virchows' archiv.*, 1904. T. CCII, p. 342.

Müller et Jochmann. *Münchn. med. Woch.*, 1906, n° 29.

Müller et Kolaczek. *Münchn. med. Woch.*, 1907, n° 8.

Marcus. *Berl. Klin. Woch.*, avril 1908, n° 14.

Marcus. *Berl. Klin. Woch.*, janvier 1909, n° 4.

Mesnil. Action empêchante des sérums pour la protéase des actinies. *Ann. Institut Pasteur.* T. XV, 1901.

Meyer (K.) *Berl. Klin. Woch.*, 7 juin 1909.

Meyer. Trypsine et antitrypsine, *Biochem. Zeitsch.*, 1909. T. XXIII.

Opie. Enzymes and antienzymes of inflammation exsudates. *Journal of exper. medicine.* T. VII, p. 316, 1905.

Roux et Savignac. Le pouvoir antitryptique du sérum sanguin dans les cancers de l'appareil digestif. *Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, déc. 1910.

Rosenthal. *Zeitsch. f. Klin. med.*, 1911. T. LXXII.

Schwarz. De la nature de l'antitrypsine et du mécanisme de son action. *Wien. Klein. Woch.*, 1909, p. 1151.

Sörensen. *Biochem. Zeitschr.*, 1908. T. VII, 1909, T. XI.

Stévenin. Le pouvoir antitryptique du sérum sanguin. *Th. Paris*, 1911.

Thaler. *Wien. Klin. Woch.*, 1909, n° 24.

Weinberg. Hémodiagnostic du cancer. 2e *Confér. internat. pour l'étude du cancer*, 1910.

Widal et Poggenpohl. *Propriété antitryptique du sérum sanguin et sa valeur diagnostique.*

CHAPITRE IX

Achard et Clerc. Sur le pouvoir lipasique du sérum à l'état pathologique. *Archiv. de médec. expérim.*, 1901.

Arthus. Sur la monobutyrase du sang. *Journ. de Phys. et de Pathol. gén.*, 1902.

Aschoff. *Wien. Klin Woch.*, 1911, n° 10.

Bar. *Leçons de Pathologie obstétricale.* T. II.

Ballerini. *Archiv. f. Gynäk.* T. XCVIII, fasc. 1.

B. Bienenfeld *Monatschr. f. Geburh.*, août 1912.

Bonninger. *Zeitschr. f. Klin. medec.* T. XXII, 1901, p. 65.

Bolaffio. Sulla toleranzia al chloroformio nel parto. *Ginécologia*, 1912.

Capaldi. Sul contenuto di grasso del sangue nella gravidanza et nel puerperio. *Archivio di Ostet. et Ginec.*, déc. 1904.

Chauffard, Laroche et Grigaut. Evolution de la cholestérinémie au cours de l'état gravide et puerpéral. *C. R. Soc. Biologie*, avril 1911.

Chauffard, Laroche et Grigaut. Le taux de la cholestérine dans le sang du cordon ombilical et dans le liquide amniotique. *C. R. Soc. Biol.*, 8 avril 1911.

Chauffard, Laroche et Grigaut. Evolution de la cholestérinémie au cours de l'état gravide et puerpéral. *Obstétrique*, mai 1911, p. 481.

Chauffard, Laroche et Grigaut. Fonction cholestérinigénique du corps jaune. Preuves histologiques. *C. R. Soc. Biol.*, 10 février 1912. Preuves chimiques. *C. R. Soc. Biol.*, 17 février 1912.

Chauffard, Laroche et Grigaut. De la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans différents états pathologiques. *C. R. Soc. Biol.*, juillet 1912.

Ciaccio. Les lipoïdes intracellulaires. *Biologie médicale*, 10 année, n° 8.

Ciulla. Gli organi a secrezione interna nella gravidanza et nel puerperio. *Thèse. Rome.*

C. Decio. Sul contenuto in grasso et colesterina del sangue delle gravide et delle puerpere in condizione normale e pathologiche. *Annal. di Ost. et Ginecol.*, 1913, n° 3.

Doyon et Morel. Recherches sur les modifications du sang et du sérum conservés aseptiquement à l'étude. *C. R. Acad. des Sciences*, t. CXXIV, 1912.

Fellner. *Wiener. Klin. Woch.*, 1911, n° 14.

Ferré, Mauriac, Defaye. Sur la quantité de cholestérine contenue dans certains liquides normaux ou pathologiques de l'organisme. *C. R. Soc. Biol.*, 13 juillet 1912.

Ferroni. I grassi neutri, gli acide grassi i saponi nelle feci delle gravide et puerpere sane. *Annali di Ostet. et Gynec.*, juillet 1905.

Gaifami. Contributo alle conoscenza delle mod. ist. d. i alcuni organi a secret. int. nella gravidanza.

Grigaut. Le cycle de la cholestérinémie, *Th. Paris*, 1912-1913.

Grigaut. Procédé colorimétrique de dosage de la cholestérine dans l'organisme. *C. R. Soc. Biol.*, 7 mai 1910, 14 mai 1910, 25 déc. 1911.

Grigaut et Troisier. Contribution à l'étude de l'origine endocrine de la cholestérine sanguine. L'hypercholestérinémie d'origine surrénale. *Pr. médicale*, 28 déc. 1912.

Grimbert, Laudat. Sur le dosage des lipoïdes dans le sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 26 avril 1913.

Hanriot. Sur un nouveau ferment du sang. *C. R. Acad. des sciences*, 1896.

Iscovesco. Dosage précis de la cholestérine du sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, février 1912.

Jaksh. *Klin. Diagn. innerc. Krank*, 1896.

Kumagawa et Suto. Ein neues Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Fettes. *Bioch. Zeitschr.*, 1908.

Mauriac et Defaye. Remarques sur les réactions de dosage colorimétrique de la cholestérine, employées en clinique. *C. R. Soc. Biol.*, 1912.

Mansfeld. *Pflüger, Archiv.*, T. CXXIX, p. 46.

Mayer, Mulon, Schaeffer. Contribution à l'étude de la microchimie des surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 27 juillet 1912.

Mulon. Evolution des corps osmophiles inclus dans les cellules à lutéine du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1906.

Nasse. *Archiv. f. Gynak.*, T. X, p. 315.

Neumann et Hermann. Biologischen Studien über die weiblichen Keimdrüse. *Wien. Med. Woch.*, 1911, n° 13.

Niskoubina. Recherches sur la morphologie et la fonction du corps jaune de la grossesse. *Th., Nancy*, 1909.

Pottet. *Th., Paris*, 1911.

Rœmer. Ueber du Lipoidgehalt und die Kobrahämolyse Aktivierende Fähigkeit des serum. Schwangeren und nicht Schwangeren. *Zeitsch. J. Geb. und Gynak.*

Strymban M. Contribution à l'étude des lipoïdes et des albumines du sang, chez la femme enceinte. *Thèse Bordeaux*, 1914.

Widal, Weill, Laudat. Etude comparative du taux de la cholestérine libre et de ses éthers dans le sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 26 avril 1913.

Windaus. *Biochem. Zeitschr.*, 1910.

CHAPITRE X

Bang. Venin de cobra et hémolyse. *Biochem. Zeitsch.*, T. XI, p. 521, 1908, le Cobralécithide. *Zeitsch. f. Immunit.*, T. VIII, p. 202, 1910.

Bang et Overton. *Bioch. Zeitsch.* T. XXXI, p. 243. 1911.

Bauer et Lehndorff. Le pouvoir activant des sérums humains sur le venin de cobra. *Wien. Med. Woch.*, 1909, n° 28.

Hémolyse des globules rouges de cheval par l'action du venin de cobra et du sérum de femme enceinte. *Polia serologica*, T. III, 1909.

Beyer. *Münchn. mediz. Woch.*, 1909, n° 43.

Calmette. Sur l'action hémolytique du venin de cobra. *C. R. Acad. des Sciences*, T. CXXXIV, p. 1446, 1902.

Calmette et Massol. Relation entre le venin de cobra et son antitoxine. *Annal. Inst. Pasteur*, T. XXI, p. 929, 1907.

Calmette, Massol et Guérin. *C. R. Acad. Sciences*, 25 mai 1908.

Calmette, Massol et Breton. La réaction d'activation du venin de cobra et la recherche des anticorps dans le sérum et dans le lait des sujets tuberculeux ou suspects de tuberculose. *C. R. Societé Biologie*, 19 déc. 1908.

Delezenne. Sur l'existence d'une Kinase dans le venin des serpents. *C. R. Soc. Biol.*, t. LIV, p. 1076, 1982.

Delezenne et Fourneau. Etude du lécithide hemolysant produit par l'action du venin de cobra sur le jaune d'œuf. *Bull. soc. chim.*, T. XV et XVI, avril 1914.

Delezenne et Ledebt. Action du venin de cobra sur le sérum de cheval. Ses rapports avec l'hémolyse. *C. R. Acad. Sciences.* T. CLII, p. 790, 1911.
Formation de substances hémolytiques et de substances toxiques aux dépens du vitellus de l'œuf soumis à l'action du venin de cobra. *C. R. Acad. Sciences.* T. CLII, p. 81, 1911, et T. CLV, p. 1101, 1912. *Biochem.*
Dungern et Coca. *Münchn. Med. Woch.*, 1907, p. 2317.
Zeitsch., 1908, p. 407.
Flexner et Noguchi. Snake venom in relation to haemolysis bacteriolysis and toxicity *Journ. of experiment. Med.*, 1902, p. 277.
Graff et Zubrzycki. Etude biologique du sérum de la mère et du fœtus. *Arch. f. Gynäk.* T. XCV, p. 728.
Heynemann. Eine reaktion un Sérum Schwangerer Kreissender und Wochnerinnen. *Arch. f. Gynäk.* T. CX, p. 237.
Klippel et M. P. Weill. La réaction d'activation du venin de cobra. *Semaine médicale*, n° 41, p. 481, 1913.
Kraus, Ranzi, Ehrlich. *Wien. Klin. Woch.*, 1909, n° 29.
Kyes. *Brel. Klin. Woch.*, 22 sept. 1902.
Kyes et Sachs. *Brel. Klin. Woch.*, janvier 1903.
Kyes. Ueber die Isolirung von Schlangen Giftlecithiden (*Berlin. Klin. Woch.*, octobre 1903.
Kyès. Venom Hemolysis. *Journal of Infections diseases*, 1910, p. 181.
Letulle R. Etude des réactions humorales dans le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique de l'infection tuberculeuse. *Thèse, Paris*, 1912.
Ledebt. Contribution à l'étude des propriétés biologiques des venins. Action des venins de serpents et des poisons qu'ils engendrent sur quelques vertébrés aquatiques. *Thèse Paris, Faculté des sciences*, 1914.
Ludecke. *Inaug. Diss., Munich*, 1905.
Manwaring. *Zeitchr. f. Immunit.*, 1910, p. 513.
Much et Holzmann. *Semaine médicale*, 1909, p. 270.
Noguchi. On extracellular and intracellular venom activators of the blood, with especial reference to lecithin and fatti acids and their compounds. (*Studies from the Rockefeller Institute for medical Research*, 1907. T. VII, p. 436.)
Ransom. *Deutsch. Med. Woch.*, 1901.
Sachs. *Münchn. Mediz. Woch.*, 1908, n° 9.
M. P. Weil. Les hémoptysies tuberculeuses (étude clinique, bactériologique, hématologique, pathogénique). *Thèse Paris*, 1912.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 11

CHAPITRE I. — **Constatations histologiques prouvant l'action exercée par le syncytium sur l'organisme maternel** 15

CHAPITRE II. — **Les éléments d'origine fœtale rejetés dans le sang maternel sont indifférents ou spécifiques. L'antigène syncytial** 26

CHAPITRE III. — **De la toxicité du placenta** 29

CHAPITRE IV. — **Des réactions proposées pour mettre en évidence dans le sérum maternel, les anticorps placentaires** 33

Syncytio-agglutinine et syncytio-lysine 34
Syncytio-albumino-coaguline 35
Antitoxine placentaire 39

CHAPITRE V. — **Recherche des anticorps placentaires par la méthode de déviation du complément** 41

CHAPITRE VI. — **Les Ferments protéolytiques antiplacentaires** (Méthode de la dialyse d'Abderhalden) 63

Technique 69
Résultats 83
Discussion des résultats et plus particulièrement des insuccès 124
De la spécificité des ferments de défense 134

CHAPITRE VII. — **De quelques réactions liées à des états semblant d'ordre anaphylactique et provoquées par la grossesse** 153

CHAPITRE VIII. — **Des modifications du pouvoir antitryptique du sérum chez la femme enceinte** 159

Définition et historique 159
Technique 161
Résultats 169
Valeur diagnostique du pouvoir antitryptique 176
Signification biologique du pouvoir antitryptique du sérum chez la femme enceinte 179

CHAPITRE IX. — **Teneur du sérum en graisses et en lipoïdes chez la femme enceinte** 190

Les graisses 191
Les lipoïdes 194

CHAPITRE X. — **Des réactions résultant de la teneur plus élevée du sérum en graisses et en lipoïdes** 201

Réaction de précipitation de Neumann et Hermann 201

Réaction dite du Venin de Cobra 203
Définition du pouvoir activant du sérum 203
Technique 205
Résultats 209
Mécanisme de la réaction 215

Conclusions 221

Bibliographie 225

ÉVREUX, IMPRIMERIE CH. HÉRISSEY